ORSAY
Série A
N° d'ordre 1015

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Tuan-Phat DANG

Sujet de la Thèse :

Catalyse d'hydrogénation asymétrique par des complexes du rhodium. Application à la synthèse des acides aminés optiquement actifs.

SOUTENUE LE 19 OCTOBRE 1972, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. M. FETIZON — PRÉSIDENT

A. HOREAU
H. KAGAN
L. SAJUS
— EXAMINATEURS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549225_0016

ORSAY
Série A
N° d'ordre 1015

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Tuan-Phat DANG

Sujet de la Thèse :

Catalyse d'hydrogénation asymétrique par des complexes du rhodium. Application à la synthèse des acides aminés optiquement actifs.

SOUTENUE LE 19 OCTOBRE 1972, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. M. FETIZON — PRÉSIDENT

A. HOREAU
H. KAGAN
L. SAJUS
— EXAMINATEURS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Bapak Muhammad Subuh

A mes Parents

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Synthèse Asymétrique d'Orsay, sous la direction de M. le Professeur KAGAN.

Je tiens à exprimer ici ma profonde reconnaissance à M. le Professeur KAGAN qui a assuré ma formation de chercheur, en me faisant profiter quotidiennement de sa compétence et de son dynamisme.

Je remercie vivement MM. le Professeurs FETIZON, HOREAU, KAGAN et le Docteur SAJUS d'avoir accepté de faire partie de la commission d'examen.

Je tiens à remercier M. le Professeur HOREAU, Directeur du Laboratoire de Chimie Organique des Hormones du Collège de France et le Docteur SAJUS, Directeur de la Division Recherches Chimiques de Base de l'Institut Français du Pétrole, qui m'ont permis au début de cette thèse d'effectuer des stages dans leurs laboratoires respectifs.

Je suis reconnaissant au Docteur SAJUS pour l'intérêt qu'il a toujours porté à ce travail et pour les fructueux conseils qu'il a donnés.

Je ne saurais oublier de remercier :

- Tous mes camarades de laboratoire pour leur aide, leurs conseils et leur amitié qui m'ont été des plus précieux.
- MM. STERN et LEFEBVRE de l'Institut Français du Pétrole, pour leurs conseils.
- M. le Professeur OHLOFF, MM. CHAUVIN (I.F.P.) et CORBIER (Roure-Bertrand) pour des dons de produits.
- Mme LECLERCQ du Laboratoire de Chimie Organique des Hormones qui a effectué des déterminations de pureté optique par microcalorimétrie.

.../...

- Mme MONTAUFIER, Melle BATTU et M. GIRARD pour l'enregistrement de nombreux spectres R.M.N.

- Mmes BARRY, MICHAUD, PIERROT, BALAGNY, GRILL, JORAM et M. CAMIN qui m'ont aidé à la réalisation matérielle de ce mémoire.

J'adresse enfin mes remerciements à l'Institut Français du Pétrole qui m'a accordé une bourse de recherches.

INTRODUCTION

L'utilisation de nombreux produits optiquement actifs en pharmacie, en parfumerie, en diététique a suscité parmi les chimistes un intérêt croissant pour la préparation de ces composés au laboratoire.

Les procédés les plus utilisés sont:
- le dédoublement des racémiques par formation de diastéréoisomères, introduit par Pasteur (1)
- la synthèse asymétrique à l'aide de réactifs chiraux (2).

Comme ces deux méthodes nécessitent l'intervention de grosses quantités d'agents asymétriques, d'autres voies ont été examinées. L'utilisation d'un agent physique chiral, par exemple la lumière polarisée circulairement (3), est d'un grand intérêt théorique mais n'a pas de portée pratique à cause des faibles rendements optiques toujours obtenus. Par contre, à l'exemple des processus naturels de catalyse enzymatique, une réaction de synthèse effectuée en présence d'un catalyseur chiral qui favorise la formation préférentielle d'un des énantiomères, devrait présenter un avantage considérable.

Les catalyses asymétriques peuvent être effectuées soit en phase hétérogène soit en phase homogène. En catalyse hétérogène, les synthèses sont délicates à interpréter et difficiles à reproduire (4), le meilleur rendement optique (environ 50%) étant obtenu dans le cas particulier de l'hydrogénation de l'acétoacétate de méthyle en présence de nickel de Raney modifié par l'acide (+) méthyl tartrique (5).

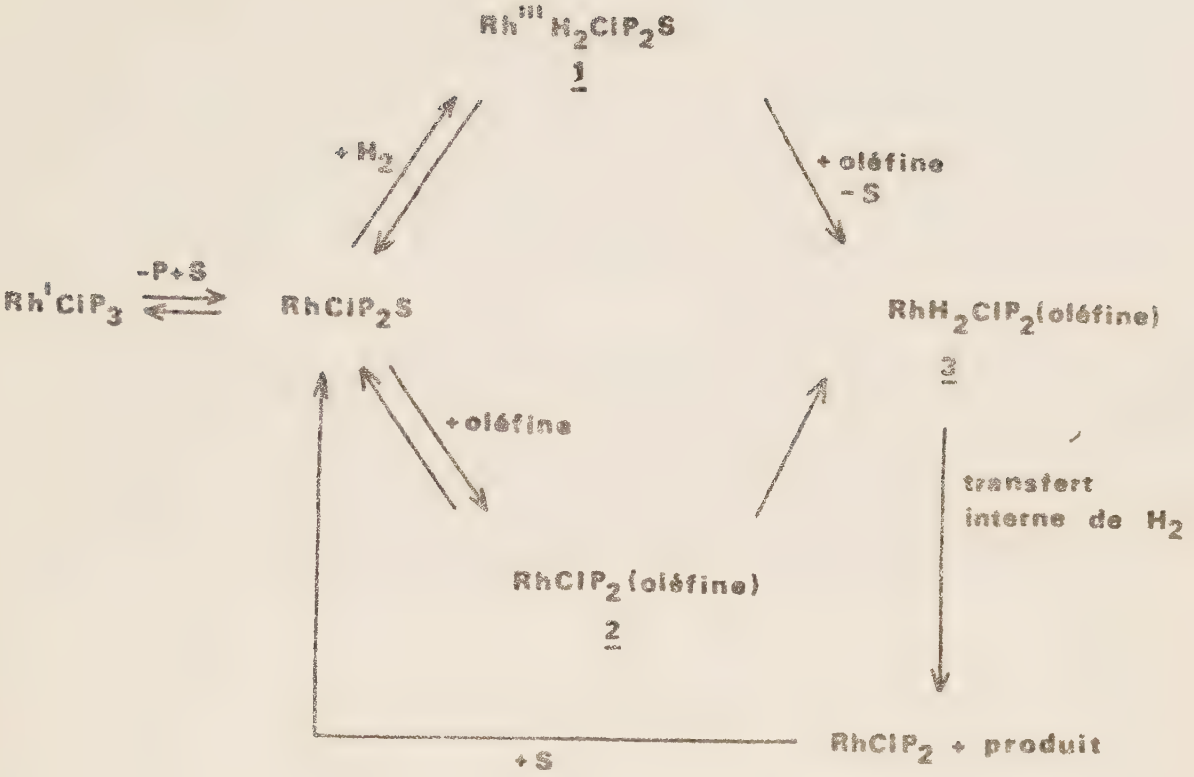
La catalyse en phase homogène permet une approche plus rationnelle au problème de la synthèse asymétrique.

On peut trouver des réactions catalytiques asymétriques en phase homogène ne faisant pas intervenir des métaux de transition comme la déshydratation d'un alcool allylique en présence d'un acide chiral (6), l'hydrocyanation de

composés carbonylés en présence d'alcaloïdes (7), l'addition des alcools sur les cétènes catalysées par les amines chirales (8). Cependant, les progrès récents en catalyse homogène par les complexes métalliques ont permis un certain nombre d'applications en synthèse asymétrique. Différentes réactions asymétriques catalytiques ont été étudiées comme l'insertion des composés diazo catalysée par des complexes chiraux du cuivre, du zinc, de l'argent (9), les polymérisations stéréosélectives ou stéréoélectives catalysées par les complexes du zinc (10) ou du nickel (11) les oligomérisations d'éthyléniques en présence de complexes du titane (12) ou du nickel (13), les hydrosilylations (14). Les rendements optiques obtenus sont en général faibles.

Pour l'application de la catalyse homogène à la synthèse asymétrique, nous avons recherché un type de réaction qui permette l'accès à des composés variés et dont le mécanisme soit suffisamment connu. Notre choix s'est porté sur la catalyse d'hydrogénation des éthyléniques en présence de complexes du rhodium contenant des phosphines. Un certain nombre de complexes du rhodium sont doués d'activité catalytique dans l'hydrogénation des éthyléniques : Rh $(P\ Ph_3)_3$ (CO)H (15), $RhCl_2$ (BH_4) (amide) py_2 (16), $[RhH_2\ (CH_3CN)_2\ (PPh_3)_2]^+$ (17), Rh $[(Cyclooctadiene)(CH_3CN)_3]^+$ (18). Mais les catalyseurs les plus connus sont les complexes du type RhCl $(phosphine)_3$ qui ont été étudiés en détail par Wilkinson et ses collaborateurs (19) et par de nombreuses autres équipes (20). Nous rappelons ci-dessous quelques données connues sur la catalyse par RhCl $(phosphine)_3$, données qui vont servir de base pour nos recherches en synthèse asymétrique.

L'activité catalytique des complexes du rhodium avec les phosphines repose sur le passage facile et réversible du Rh (I) ($4d^8$) au Rh (III) ($4d^6$) et sur l'existence des deux nombres de coordination 6 (configuration octaédrique) et 4 (configuration plan carré) pour le rhodium. Le complexe Rh Cl $(PPh_3)_3$ est le point de départ des différentes réactions suivantes :

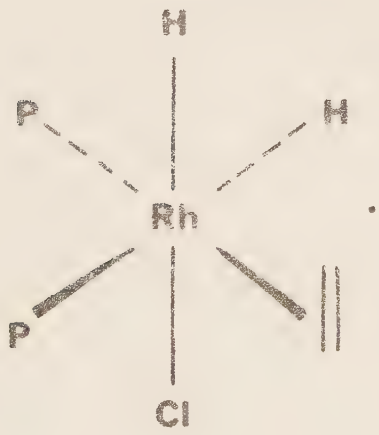


P = phosphine ; S = solvant

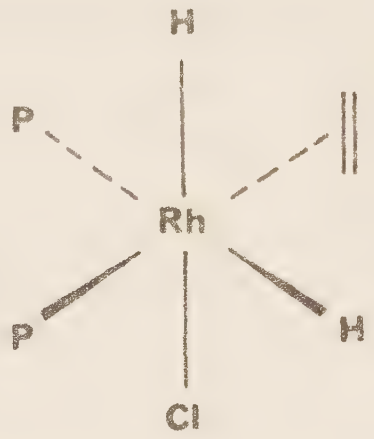
L'espèce chimique déterminante est le complexe 3 qui peut provenir soit de l'attaque de l'oléfine sur le complexe dihydro 1 (19), soit de l'attaque de l'hydrogène sur le complexe oléfinique 2 (21). Le transfert intramoléculaire des deux hydrogènes sur la double liaison éthylénique est stéréospécifique (cis addition) (19) mais se fait en deux étapes, l'intermédiaire étant un alcoyl rhodium (22, 23, 24). Les liaisons éthyléniques terminales sont beaucoup plus facilement réduites que les doubles liaisons internes. De même la facilité d'hydrogénation des doubles liaisons différemment substituées suit l'ordre suivant : monosubstituées > disubstituées > trisubstituées >> tétrasubstituées (25, 26). Les groupements cyano, imino, nitro, hydroxy, éther, ester, acide, cétone ne sont pas réduits (19, 22, 26). Les aldéhydes, les alcools allyliques peuvent inhiber le catalyseur par décarbonylation et formation de $RhClCO(P\phi_3)_2$ non actif dans les conditions normales.

Des études systématiques ont été faites en utilisant différents types de monophosphines (19, 27, 28, 29). D'une manière générale l'activité varie suivant l'ordre P (aryl)$_3$ > P (aryl)$_2$ (alcoyl)> P (alcoyl)$_3$. Des aminophosphines ont aussi été employées avec succès (28). L'activité catalytique est favorisée par l'effet combiné de deux facteurs, d'une part la basicité au niveau de la phosphine, d'autre part, la délocalisation des charges électroniques du complexe grâce à la présence d'un substituant aryle au phosphore.

Envisageons maintenant l'application de ce type de catalyse en synthèse asymétrique. Dans le complexe 3 RhH_2ClP_2 (oléfine), d'après les hypothèses les plus probables (19) les deux phosphines sont cis l'un par rapport à l'autre, le chlore et un des hydrogènes sont chacun en cis par rapport aux deux phosphines. L'existence de deux énantiomères 3a et 3b en découle :



3a



3b

Comme il est exclu de dédoubler le complexe intermédiaire labile, nous devons introduire une source externe d'asymétrie, le moyen le plus simple est l'utilisation de coordinats phosphorés optiquement actifs.

Deux voies sont à envisager : on peut utiliser soit des phosphines asymétriques au phosphore, soit des phosphines ayant un élément de chiralité porté par un radical lié au phosphore. Au moment où nous avons commencé nos recherches, KNOWLES et SABACKY (30a) et l'équipe de HORNER (31) utilisant des phosphines asymétriques au phosphore publiaient leurs premiers résultats et mentionnaient des rendements optiques de 8 à 21% ; tout récemment et après la fin de notre travail, l'équipe de KNOWLES signale de nets progrès (rendements optiques jusqu'à 90%) dans cette voie (30c).

Cependant, les phosphines asymétriques (32) sont d'un accès assez difficile, soit par dédoublement puis réduction électrochimique des sels de phosphonium quaternaires (33) soit par réaction d'un magnésien sur un phényl alcoyl phosphinate de menthyle préalablement dédoublé, suivie d'une réduction par $HSiCl_3$ (34). Nous avons préféré (35, 36), ainsi que MORRISON (37), recourir à l'utilisation de phosphines ayant l'élément de chiralité porté par un radical lié au phosphore.

L'efficacité d'un tel choix sera montrée au cours de ce travail qui sera exposé de la manière suivante :

- Dans le premier chapître, l'utilisation des aminophosphines asymétriques en catalyse homogène est examinée.
- Dans le deuxième chapître, nous définirons un modèle de diphosphine approprié à l'induction asymétrique et nous exposerons la synthèse de composés illustrant ce modèle.
- Dans le troisième chapître, l'hydrogénation asymétrique des acides éthyléniques catalysée par un système rhodium-diphosphine sera étudiée.
- Dans le dernier chapître, nous examinerons en détail la synthèse asymétrique des amino-acides, domaine où nos catalyseurs rhodium-diphosphine se révèlent être d'une stéréosélectivité élevée.

C H A P I T R E I

CATALYSE PAR LES COMPLEXES DU RHODIUM CONTENANT DES AMINOPHOSPHINES OPTIQUEMENT ACTIVES.

Les complexes du rhodium contenant des aminophosphines peuvent catalyser l'hydrogénation des éthyléniques et ont fait l'objet d'une étude détaillée de CHEVALLIER (28, 38). Nous rappelons ci-dessous quelques résultats obtenus par celui-ci, résultats qui vont servir de base de départ pour notre étude.

L'activité catalytique varie suivant la nature de l'aminophosphine utilisée selon l'ordre : $P(C_6H_5)(NR_2)_2 \simeq P(C_6H_5)_2NR_2 > P(C_6H_5)_3 > P(NR_2)_3$

Les aminophosphines comportant encore un hydrogène sur l'azote ne semblent pas catalyser l'hydrogénation des éthyléniques.

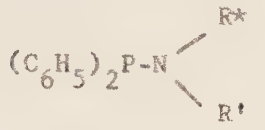
Les expériences ont été faites en général avec des complexes préparés in situ et les complexes isolés sont de type neutre par exemple Rh (aminophosphine)$_3$Cl, Rh(aminophosphine)$_2$(C_2H_4)Cl.

Les essais de CHEVALLIER ont porté sur différents substrats ; cependant, aucun essai d'éthylénique trisubstitué ou de composé comportant d'autre fonction que la fonction éthylénique n'a été cité.

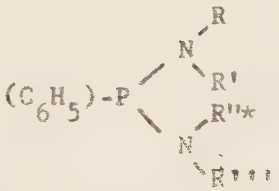
Les aminophosphines sont préparées à partir d'amines et d'halogénures de phosphore. Nous voyons qu'en partant d'amines optiquement actives, des aminophosphines asymétriques peuvent être aisément obtenues. C'est ainsi que nos travaux ont porté d'abord sur la synthèse des aminophosphines chirales puis sur l'hydrogénation de substrats prochiraux appropriés.

A) SYNTHESE DES AMINOPHOSPHINES OPTIQUEMENT ACTIVES.

Nous nous sommes orientés vers la synthèse des deux types suivants d'aminophosphines :



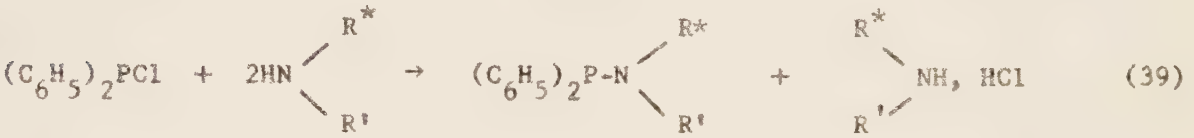
1



2

R^* et R''^* chiraux

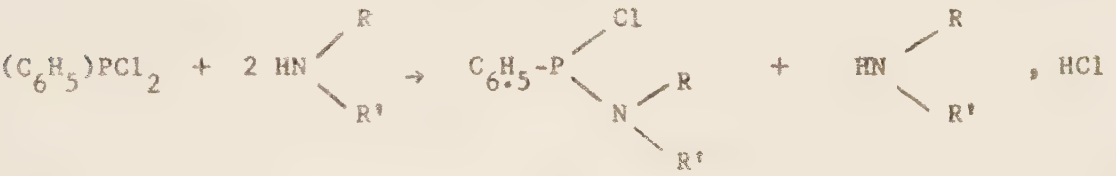
Les diphényl aminophosphines 1 sont préparées suivant la réaction :



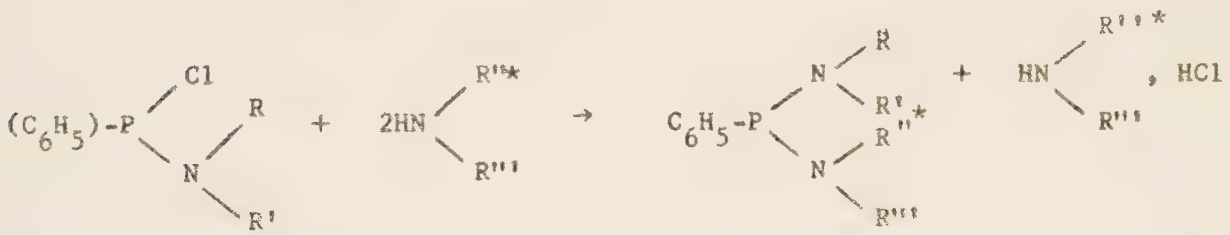
(39)

1

Les phényl aminophosphines 2 sont préparées en deux étapes. Grâce à la différence de vitesse entre les deux réactions successives, les aminochlorophosphines intermédiaires 2b peuvent être isolées avec de bons rendements :



2b

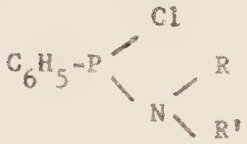


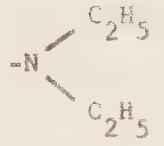
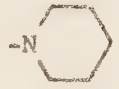
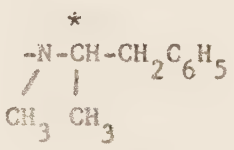
2b 2

Les amines optiquement actives que nous avons employéessont la désoxyéphédrine S(+) $C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}\text{-}NHCH_3$ et la S(-) α phényléthylamine.

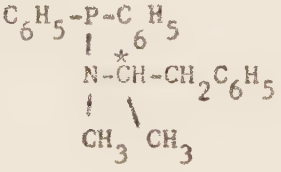
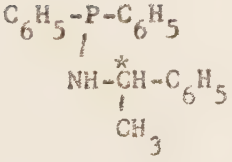
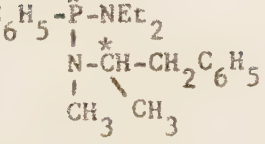
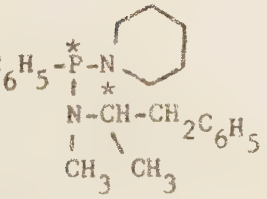
Les différentes aminophosphines obtenues sont indiquées dans le tableau I. Ce sont des liquides visqueux distillables sous faible pression.

Tableau I

Phényl aminochlorophosphines : 

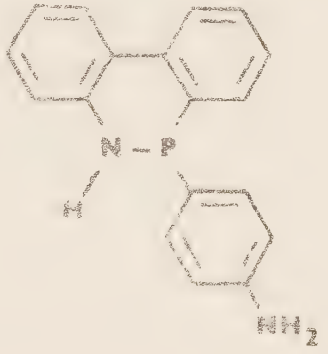
Composés		Eb.
3		84-86°C/0,07mm Hg
4		112-114°C/0,15mm Hg
5		160°C/0,10mm Hg

Phényl aminophosphines

Composés	$[\alpha]_D^{22}$
6 (S) 	+ 56,4° (c = 8,4g/100cm^3 C_6H_6)
7 (S) 	- 5,1° (c = 7 C_6H_6)
8 (RS + SS) 	+ 22,1° (c = 4,7 C_6H_6)
9 (RS + SS) 	+ 52,3° (c = 6,0 C_6H_6)

Dans le cas des aminophosphines 8, 9 la présence d'un atome de phosphore dissymétriquement substitué soulève le problème de sa stabilité configurationnelle et de l'existence possible d'un couple de diastéréoisomères. Les aryl et alcoyl phosphines asymétriques sont déjà bien connues et leurs barrières d'inversion ont été déterminées (32, 33, 40).

Concernant les aminophosphines, l'absence d'inversion a été observée pour quelques cas isolés seulement comme pour la phényl isopropyl diméthylamino phosphine (41), la phényl diméthylamino chlorophosphine (42) ou la phosphine 10 (43) ; la phosphine 10 constitue par ailleurs un exemple ambigu car la chiralité pourrait tirer son origine de l'atropoisomérie du biphényle.



10

Nous avons donc essayé de séparer les éventuels diastéréoisomères de 8, 9. Par chromatographie sur plaques avec différents systèmes d'éluants, ces composés ne donnent qu'une seule tache. Cependant, l'existence des diastéréoisomères est relevée par l'étude R.M.N. : nous notons pour les composés 8, 9 le dédoublement de certains signaux. Ainsi, dans 6 les méthyles de $-CH-CH_3$ et $-P-NCH_3$ apparaissent sous forme de doublets (à cause du couplage P-N-C-H dans le cas de $-P-NCH_3$) ; ces doublets sont dédoublés dans les composés 8, 9 (tableau II).

T a b l e a u II

Signaux R.M.N. d'aminophosphines

Composés	-P-N-CH_3		-CH-CH_3	
6	δ = 2,28 ppm (J = 3,5 cps)		δ = 1,12 ppm (J = 6,5 cps)	
	$(PNCH_3)_1$	$(PNCH_3)_2$	$(CHCH_3)_1$	$(-CHCH_3)_2$
8	δ = 2,47 (J=3,4)	δ = 2,56 (J=3,4	Chevauchement avec les signaux de CH_2CH_3	
9	δ = 2,42 (J=3,0)	δ = 2,52 (J=3,0)	δ = 1,22(J=6,5)	δ = 1,27(J=6,5)

δ pris par rapport au TMS ($CDCl_3$)

Le dédoublement des signaux P-N-CH_3 est particulièrement net et permet le dosage du mélange de diastéréoisomères dans les échantillons purifiés. Ainsi pour 8 le rapport des diastéréoisomères est de 55/45. Pour 9 le rapport est de 65/35.

Il est à noter que les spectres des aminophosphines 8 et 9 faits en présence du tris (dipivaloyl méthane) europium ne subissent pas de modification et aucun déplacement de signaux n'est observé. Ce comportement contraste avec celui de $H_2NCH_2CH_2P\emptyset_2$ (44) où les protons aromatiques subissent des déplacements encore plus importants que ceux de NH_2. Dans le cas des aminophosphines, il y a eu peu d'interaction de l'europium avec le phosphore ou avec l'azote. Il apparaît clairement que le groupement amino a perdu son caractère basique par délocalisation p_π-d_π du doublet de l'azote. D'autre part, comme nous savons que la dureté d'une base organique favorise sa complexation avec Eu $(dpm)_3$ (45), la faible interaction de l'aminophosphine avec l'europium concorde bien avec son caractère de base molle.

B CATALYSE D'HYDROGENATION.

Les systèmes catalytiques sont générés in situ selon la méthode de WILKINSON (19) en utilisant comme complexe précurseur, un complexe du rhodium avec l'éthylène ou avec le cyclooctène (11 ou 12).

$[(CH_2{=}CH_2)_2RhCl]_2$ — 11

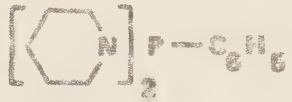
$[(cyclooctène)_2RhCl]_2$ — 12

En solution benzénique, l'aminophosphine déplace l'éthylénique suivant la réaction :

$$(CH_2{=}CH_2)_2RhCl_2 + 4\ \text{aminophosphine} \xrightarrow{(C_6H_6)} (\text{aminophosphine})_2\ RhCl(C_6H_6) + 4\ CH_2{=}CH_2$$

Les résultats obtenus sont les mêmes quel que soit le complexe précurseur utilisé (11 ou 12).

Pour sélectionner les substrats se prêtant le mieux aux réductions catalytiques, nous avons examiné dans une première étape l'hydrogénation de différents éthyléniques plus ou moins encombrés en présence de complexes du rhodium contenant la dipipéridinophénylphosphine 13 (très efficace du point de vue catalytique (24)) ou la diphénylisosorbidephosphine 6.



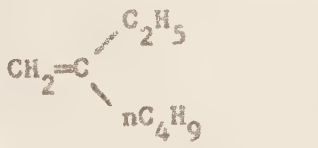
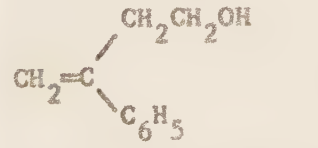
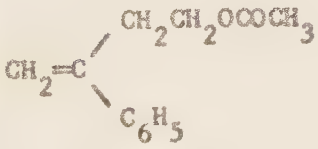
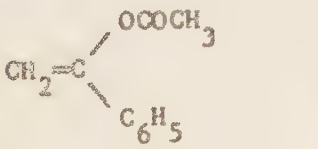
13

Les essais sont effectués à température ambiante et sous pression normale d'hydrogène. Dans le tableau III sont indiquées les vitesses d'hydrogénation observées.

t a b l e a u III

Rh = 5mM/l P/Rh = 4 P_{H_2} = 1 Atm , t° = 25°C Solvant = C_6H_6 20 ml

Rapport éthylénique/Rh = 200

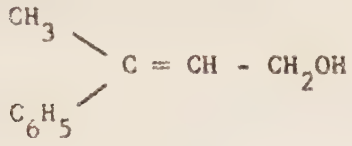
Substrat	Aminophosphine	V_o ($M\ H_2$/mn/l)(a)
 14	13	0,130
	6	0,080
 15	6	0,070 (b)
 16	13	0,033
	6	0,0018
 17	13	0,002
	6	0
18	6	0,104 (c)

(a) V_o = vitesse initiale rapportée à 1 litre de solution

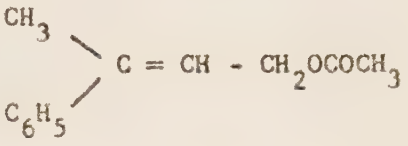
(b) t° = 35°

(c) solvant = C_6H_6 - EtOH (1 : 2) ; Rapport éthylénique/Rh = 30

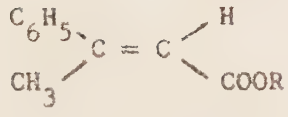
Les composés précédents sont tous des éthyléniques disubstitués. Nous avons constaté l'impossibilité de réduction des composés trisubstitués. Aucun des éthyléniques trisubstitués suivants n'a pu être hydrogéné :



15b

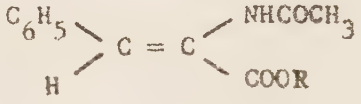


16b



R = Me 19a

R = Et 19b



R = H 20a

R = CH_3 20b

Ainsi dans l'hydrogénation d'un mélange des isomères 15 et 15b, l'analyse par C.P.V. des produits de réaction montre que seul 15 est réduit. De plus, on peut noter l'absence d'isomérisation 15b → 15.

L'activité des catalyseurs obtenus avec les aminophosphines se révèle donc être très sensible au degré de substitution de l'éthylénique et à la nature des substituants, cette stéréosélectivité est beaucoup plus grande que pour $RhCl(P\phi_3)_3$. En effet, alors que le système Rh (phényl dipipéridino phosphine) est beaucoup plus actif que $RhCl(P\phi_3)_3$ dans la réduction des éthyléniques peu substitués comme le cyclopentène ou l'hexène-1 (28, 38), il se révèle inactif vis-à-vis des éthyléniques trisubstitués comme l'α méthylcinnamate d'éthyle, l'acide α acétamido cinnamique ou son ester méthylique, substrats réductibles par $RhCl(P\phi_3)_3$ (46, 47). La différence de stéréosélectivité entre les catalyseurs pourrait provenir du fait que la conjugaison de l'éthylénique avec un groupement phényle semble activer la catalyse par $RhCl(P\phi_3)_3$ alors qu'elle n'a pas d'effet très net sur l'activité du système Rh-aminophosphine.

C) HYDROGENATION ASYMETRIQUE.

Nous avons essayé les différentes aminophosphines dans l'hydrogénation d'un même substrat, le phényl-3 butène-3 ol-1 15. Les résultats sont indiqués dans le tableau IV.

Tableau IV

Hydrogénation de $\begin{matrix} C_6H_5 \\ \diagdown \\ C = CH_2 \\ \diagup \\ CH_2CH_2OH \end{matrix}$ 15

Rh = $5mM.l^{-1}$ L/Rh = 4 éthylénique/Rh = 200 t° = 35°C P_{H_2} = 1 Atm

solvant = C_6H_6 20 ml

aminophosphine	Vitesse V (MH_2/mn/1)°	Rdt Optique (a)	Configuration absolue
6(b)	0,070	4%	R
7	0,009(c)	2,2%	R
8(d)	0,009	2,5%	R
9(e)	0,058	0%	

(a) Les rendements optiques sont calculés en prenant la valeur suivante : $[\alpha]_D$ = - 45° (liq. pur) pour le (R) phényl-3 butanol optiquement pur (44)

(b) Ethylénique/Rh = 470.

(c) La catalyse est facilement inhibée ; il faut éventuellement injecter dans la cellule d'hydrogénation une nouvelle solution de catalyseur au cours de la manipulation.

(d) Mélange 55/45 de diastéréoisomères; (e) mélange à 65/35 de stéréoisomères.

Nous constatons que l'aminophosphine 6 conduit à la meilleure induction asymétrique. Dans le cas des aminophosphines 8 et 9, comme il s'agit de mélanges de diastéréoisomères, il faut faire intervenir la somme des inductions asymétriques dues à chaque isomère où, de plus l'induction provient de deux centres asymétriques. Les différents effets pourraient donc se compenser mutuellement et donner le rendement optique nul obtenu dans le cas de 9.

Avec l'aminophosphine 6 nous avons fait l'hydrogénation de différents substrats. Les résultats sont rassemblés dans le tableau V (page 16).

D'après le tableau V, la réduction de l'α acétamido acrylate de méthyle 25 conduit à l'ester méthylique de l'alanine (S) de pureté optique 21%. L'hydrogénation de 25 donne lieu à un rendement optique nettement meilleur que ceux obtenus avec les autres substrats. La comparaison entre les hydrogénations de 25 et de l'atropate de méthyle 24 est particulièrement intéressante. Le faible rendement optique (1,5%) obtenu dans la réduction de 24 laisse supposer que la présence d'une fonction ester dans le substrat ne suscite pas de renforcement de l'induction asymétrique. Le comportement exceptionnel de 25 est probablement dû à la présence de la fonction énamide qui interviendrait par un certain effet coordinatif.

La réduction de 25 semble également conduire à des rendements optiques nettement meilleurs avec les autres aminophosphines. Par exemple, avec l'aminophosphine 8, l'ester méthylique de l'alanine (R) est obtenu avec un rendement optique de 7,5% alors que les autres substrats essayés n'ont donné que 2,5% dans le meilleur des cas.

T a b l e a u V

Synthèses asymétriques catalysées par Rh- $(C_6H_5)_2PN\text{-}CH(CH_3)CH_2C_6H_5$

Rh = $5ml^{-1}$ phosphine/Rh = 4 P_{H_2} = 1 atm. t° = ambiante

Solvant = C_6H_6 20ml (sauf exceptions indiquées)

Substrat	Rapport Substrat/Rh	Produit obtenu	Rendement optique (a)	Configuration absolue
Et, Bu, $C=CH_2$ (b) — 21	1100	Et, Bu, $CH-CH_3$	1,6%	R
CH_2CH_2OH, C_6H_5, $C=CH_2$ — 22	470	CH_2CH_2OH, C_6H_5, $CH-CH_3$	4%	R
$CH_2CH_2OCOCH_3$, C_6H_5, $C=CH_2$ — 23	210	$CH_2CH_2OCOCH_3$, C_6H_5, $C-CH_3$	$[\alpha]_D = -1,52°$ (liq.)	
$COOCH_3$, C_6H_5, $C=CH_2$ — 24	110	$COOCH_3$, C_6H_5, $CH-CH_3$	1,5%	S
$COOCH_3$, $NHCOCH_3$, $C=CH_2$ — 25	30	$COOCH_3$, $NHCOCH_3$, $CH-CH_3$	21%	S

notes (a) et (b) : voir page suivante

(a) Les rendements optiques sont calculés en se basant sur les valeurs suivantes des pouvoirs rotatoires des produits optiquement purs :

(R) $CH_3-\underset{C_2H_5}{CH}-C_4H_9$ $[\alpha] = -10,0°$ (liq.) (48)

(R) $CH_3\underset{C_6H_5}{CH}-CH_2CH_2OH$ $[\alpha]_D = 45°$ (liq.) (49)

hydratropate de méthyle (S) $[\alpha]_D^{23} = +104,5°$ (c = 4,35 EtOH) (Pracéjus (8) donne $[\alpha]_D = +98,8°$ pour l'ester préparé à partir d'un acide de pureté optique 94,5%).

N-acétyl alanine, ester méthylique (S) $[\alpha]_D^{23} = -91,7°$ (c 2 H_2O) (50)

(b) Hydrogénation sans C_6H_6 ; $[Rh] = 15\ mM.l^{-1}$

Bien que les rendements optiques soient faibles, rendant délicate toute interprétation, nous pouvons, néanmoins, formuler la règle suivante pour la catalyse d'hydrogénation avec le système rhodium-phosphine 6 : si nous considérons un éthylénique terminal prochiral dont les différents groupements P (petit), G (gros) et méthylène sont représentés dans la disposition du schéma 1, les deux hydrogènes doivent attaquer préférentiellement par l'arrière.

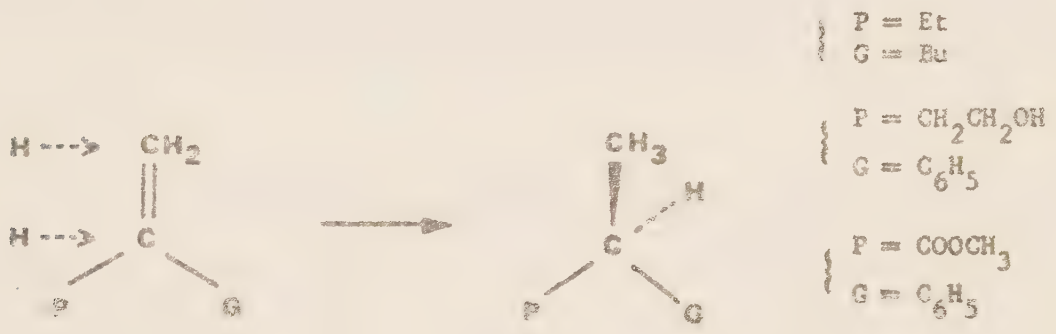


Schéma 1

A priori, cette règle n'est valable que dans les cas où les substituants interviennent seulement par leur encombrement stérique. Les composés 21, 22, 24 remplissent cette condition. La règle ne s'applique pas à l'ester 25 car il faudrait supposer que P = $NHCOCH_3$ et G = $COOCH_3$. Ceci est en accord avec l'hypothèse d'un mécanisme de catalyse différent dans le cas de la présence de la fonction énamide.

CONCLUSION.

Dans ce chapitre, nous avons examiné la préparation d'aminophosphines asymétriques à partir d'amines chirales. Nous avons pu mettre en évidence la stabilité de configuration à température ambiante des aminophosphines dissymétriquement substituées au phosphore.

Le rhodium complexé par les aminophosphines se trouve être un catalyseur beaucoup plus sensible à l'encombrement stérique que $RhCl(P\phi_3)_3$.

D'autre part, nous avons montré que les aminophosphines optiquement actives peuvent donner une certaine induction asymétrique dans l'hydrogénation des éthyléniques prochiraux. Cette induction asymétrique, en général assez faible, peut cependant être améliorée par la présence d'un groupement coordinatif supplémentaire sur le substrat éthylénique.

CHAPITRE II

RECHERCHE D'UN MODELE DE DIPHOSPHINE CHIRALE UTILISABLE EN CATALYSE ASYMETRIQUE A L'AIDE DE COMPLEXES DU RHODIUM

Si nous considérons une phosphine comportant un radical asymétrique, nous avons vu dans le chapitre précédent que ce radical peut être introduit grâce à un groupement amino dérivant d'une amine optiquement active. Une autre méthode pour greffer un groupe chiral sur le phosphore consiste à alcoyler un phosphide par un halogénure asymétrique R^*X, la réaction étant du type :

$$R_2'P^- \; M^+ + R^*X \longrightarrow MX + R_2' PR^* \quad (M = Na, Li, K)$$

En 1968, KNOWLES et SABACKY (30a) avaient utilisé la phosphine 1 et n'avaient pu obtenir qu'un rendement optique de 1% dans l'hydrogénation de l'acide atropique. Ils en avaient conclu qu'une asymétrie présente sur

$$\emptyset_2P\,[CH_2\overset{*}{C}H(CH_3)C_2H_5]_2 \qquad 1$$

une chaîne latérale ne pouvait donner qu'une faible stéréosélectivité. Nous avons pensé qu'un choix judicieux du groupement asymétrique et du substrat pouvait conduire à des rendements optiques non négligeables. C'est ainsi qu'en utilisant la diphényl isobornyl phosphine 2 (28a), nous avons pu obtenir un rendement optique de 22% dans l'hydrogénation de l'acide α -acétamidocinnamique en N-acetyl phénylalanine. En faisant varier les substrats éthyléniques et les phosphines, il est probable que des rendements optiques appréciables doivent pouvoir être atteints. Ainsi, MORRISON et ses collaborateurs (37) ont pu hydrogéner récemment l'acide (E) β méthyl cinnamique avec un rendement optique de 61% en utilisant la néomenthyl diphényl phosphine.

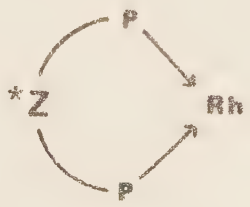
PRINCIPE DE L'UTILISATION D'UNE DIPHOSPHINE CHIRALE

Pour rechercher de façon méthodique et rationnelle des ligands chiraux, nous avons considéré certains facteurs qui nous ont semblé à priori favorables à une bonne induction asymétrique :

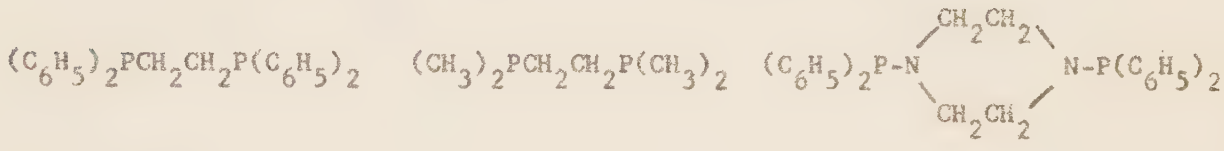
a) Les conformations des coordinats doivent avoir un minimum de rigidité. Cette condition est d'autant plus nécessaire que le centre d'asymétrie est loin du centre de coordination donc du site réactionnel. Si la conformation de la phosphine est rigide, un transfert de l'asymétrie vers le site de réaction a des chances de se produire.

b) Les coordinats optiquement actifs doivent être solidement fixés au métal pour diminuer les équilibres de dissociation. Par étude en R.M.N., EATON et STUART (53) ont constaté que par mélange d'une solution de $RhCl(P\phi_3)_3$ (0,1 M) avec de la tritolyl phosphine (0,1M-1M), une distribution statistique de triphényl et de tritolyl phosphines libres et coordinées s'établit en moins de deux minutes. De plus, ils ont pu démontrer que dans le complexe $RhCl(P\phi_3)_3$, l'échange par processus intramoléculaire des trois phosphines entre les positions cis et trans se fait encore plus rapidement que l'échange intermoléculaire entre les phosphines libres et coordinées. D'autre part, d'après différents auteurs (27, 53), dans la catalyse par $RhCl(Rh_3)_3$, des entités catalytiques ne contenant qu'une molécule de phosphine par atome de rhodium peuvent être mises en jeu en présence de traces d'oxygène.

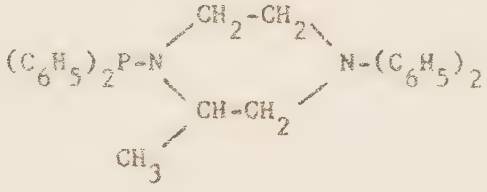
Pour satisfaire les conditions précédentes, nous avons pensé à l'utilisation de diphosphines, la chélatation diminuerait d'une part la mobilité conformationnelle, d'autre part, les équilibres d'échange.



La plupart des travaux sur les catalyseurs du type de WILKINSON ont été faits avec des monophosphines. Seul CHEVALLIER (38) a fait une étude sur l'activité des systèmes rhodium-diphosphine. Il a montré que le système Rh-bis (diphényl phosphino)éthane 3 ne catalyse pas l'hydrogénation des éthyléniques ; par contre, le complexe avec la bis (diméthylphosphino) éthane 4 ou la bis (diphénylphosphino) pipérazine 5, préparé in situ dans un rapport P/Rh de 2 à 3 a une activité catalytique.



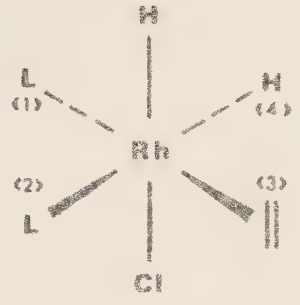
3 4 5



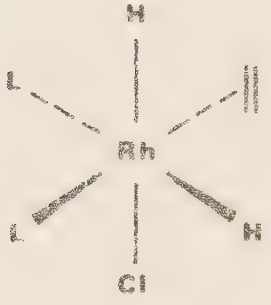
6

Nous avons d'abord pensé à préparer des diaminophosphines asymétriques, par exemple la phosphine 6. Les essais préliminaires n'ont montré qu'une activité catalytique très faible pour 6 racémique dans la réduction de l'éthyl-2 hexène-1. Nous n'avons pas poursuivi dans cette voie.

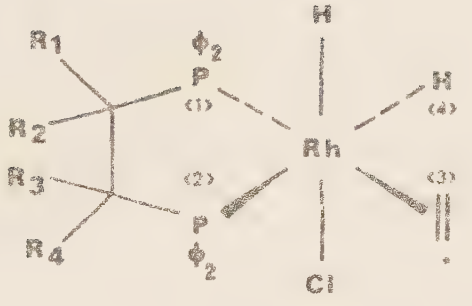
Dans notre recherche d'un composé de départ, nous nous sommes imposés d'éliminer l'isomérie géométrique supplémentaire due à l'emploi d'un coordinat bidenté dissymétrique. En effet, alors que l'utilisation de monophosphines ne donnerait que deux complexes isomères intermédiaires 7a et 7b (hypothèse de WILKINSON), l'emploi d'une diphosphine du type $\emptyset_2P\text{-}\overset{*}{C}R_1R_2\text{-}\overset{*}{C}R_3R_4\text{-}P\emptyset_2$ où $R_1 \neq R_2 \neq R_3 \neq R_4$ doublerait le nombre d'isomères (8a-8d).



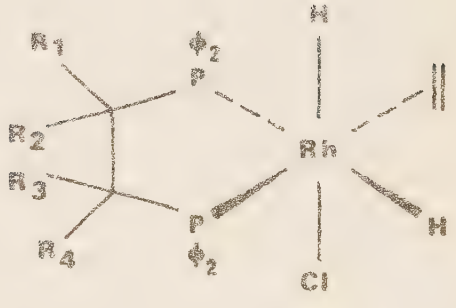
7a



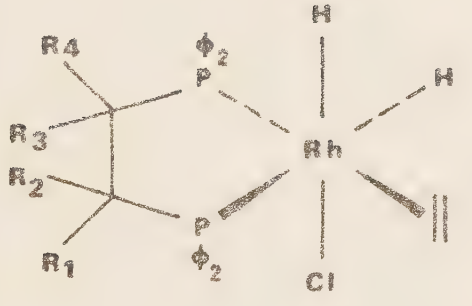
7b



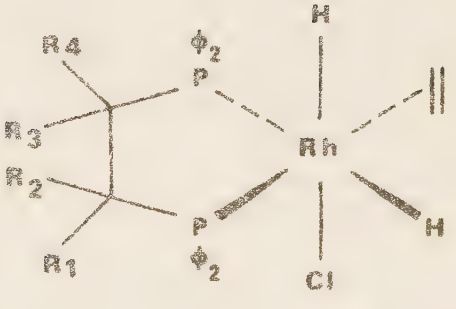
8a



8b



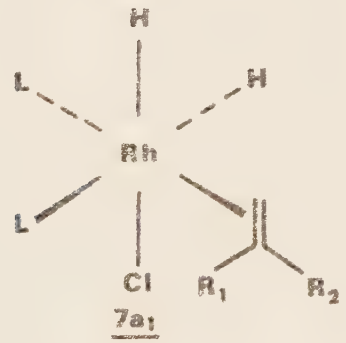
8c



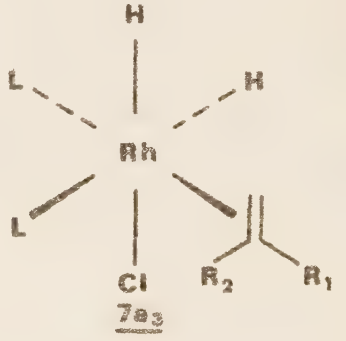
8d

A priori, l'augmentation du nombre d'isomères possibles n'exclut pas une synthèse asymétrique avec forte stéréosélectivité. En effet, la dissymétrie de la diphosphine provoque une différence d'encombrement stérique au niveau des positions 1 et 2 et peut stabiliser les rapports des complexes 8b/8a, 8d/8c de manière plus accentuée que dans le cas de 7b/7a. Cependant, pour pouvoir simplifier la démarche de notre recherche nous avons choisi un composé ayant un axe de symétrie C_2, c'est-à-dire où $R_1 \equiv R_4$, $R_2 \equiv R_3$. Avec cette condition nous avons 8a ≡ 8c et 8b ≡ 8d et le nombre d'isomères devient le même que pour le cas des monophosphines.

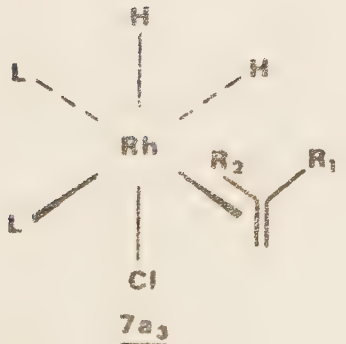
Nous remarquons que dans le raisonnement précédent, nous n'avons pas tenu compte de l'isomérie due au mode de fixation de l'éthylénique prochiral. Si nous faisons une analogie avec les complexes du platine contenant des éthyléniques (54), le même type d'isomérie devrait exister pour les complexes du rhodium. Par exemple, 7a devrait exister sous les structures stéréoisomères $7a_1$, $7a_2$, $7a_3$, $7a_4$.



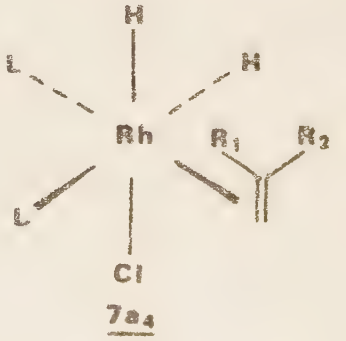
7a1



7a3



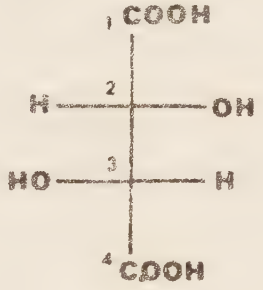
7a3



7a4

Cependant, comme cette stéréoisomérie se retrouve dans tous les complexes, que ce soit avec les monophosphines ou avec les diphosphines, il ne nous semble pas utile de faire intervenir, à priori, ce facteur dans le choix du modèle de coordinat phosphoré.

A partir des considérations précédentes, nous avons choisi comme composé de départ, l'acide tartrique L(+) 9 qui possède un axe de symétrie C_2. Ce composé constitue l'acide chiral employé le plus fréquemment en synthèse asymétrique et dans les dédoublements depuis les premiers temps de la découverte de l'activité optique. La forme D(-), beaucoup moins abondante dans la nature que son antipode L(+), peut être néanmoins obtenue par dédoublement et est disponible commercialement.



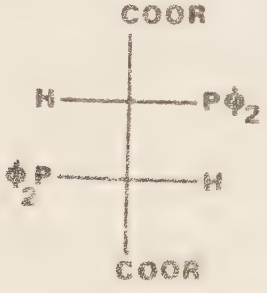
9

Il est possible, à priori, de brancher des groupements phosphorés soit sur les carbones 1-4, soit sur les carbones 2-3, les différentes fonctions de 9 devant être convenablement protégées.

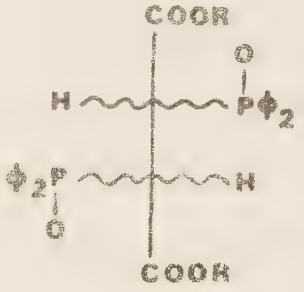
A) COMPOSES AYANT LES GROUPEMENTS PHOSPHINO EN POSITION 2-3.

Le branchement direct des phosphores sur les carbones 2 et 3 devrait donner, après complexation avec le rhodium un cycle pentagonal de chélatation. Ce cycle très rigide favoriserait l'induction asymétrique ; cependant, nous n'avons pas de certitude sur l'activité catalytique d'un tel système car l'analogue non asymétrique Rh-($\phi_2PCH_2CH_2P\phi_2$) est connu comme étant inactif (38).

Nous avons voulu préparer les composés 12 et 13 par le schéma 1.

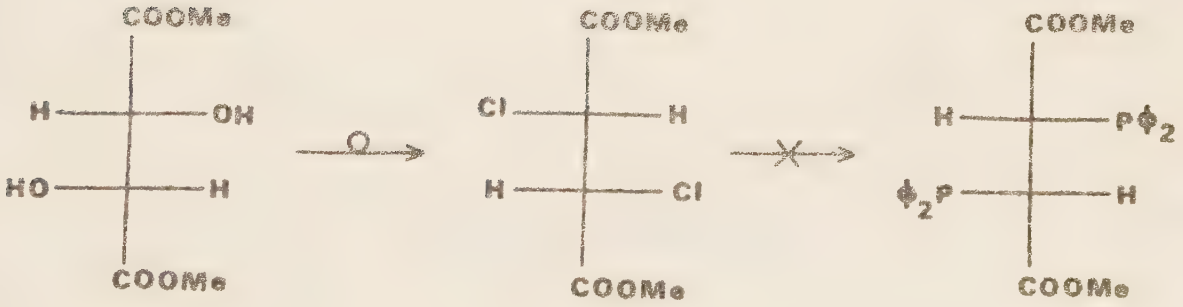


12 R = Me
13 R = Et



14

Schéma 1



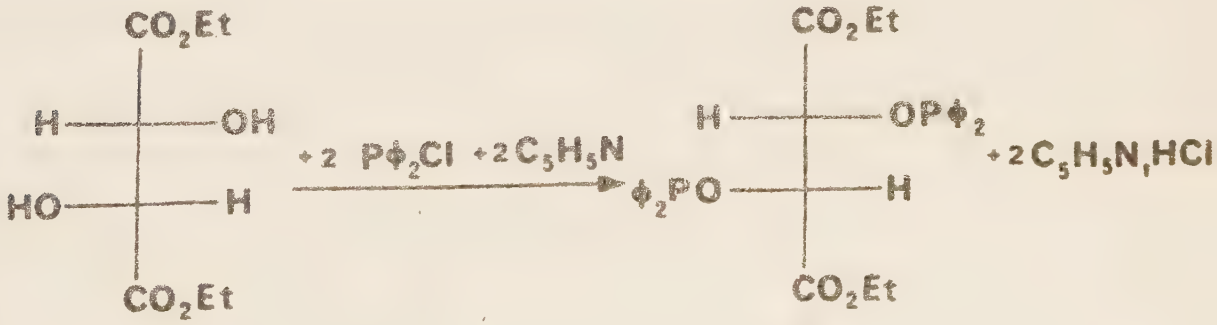
10 11 12

A partir du tartrate de diméthyle 10, il est possible de passer au dichlorosuccinate de méthyle 11 avec inversion de configuration, selon la méthode de DARZENS et SEJOURNE (55). Au niveau du dichlorure doit intervenir la substitution par les groupements diphényl phosphino. La réaction de préparation des phosphino esters de type $R\text{-}CH(PR_2)(CH_2)_nCOOR$ a été décrite par ISSLEIB et THOMAS (56). Ceux-ci ont fait réagir les halogéno esters avec des agents nucléophiles comme R_2PH ou $R_2P^-M^+$ (M = Na, K) et les produits obtenus sont des liquides distillables sous faible pression (par exemple Eb = 183-185° C/5mm Hg. pour $(C_6H_5)_2PCH_2COOC_2H_5$). Nous avons employé cette méthode pour la préparation de 12 et 13. Cependant, avec les différents réactifs cités précédemment, nous n'avons pas trouvé de stéréospécificité et 12, 13 n'ont pu être isolés que sous forme de dioxydes de diphosphines optiquement inactifs 14.

Une autre méthode de branchement des groupements phosphorés sur les carbones 2-3 consiste en la préparation de phosphinites par une réaction du type :

$$ROH + P\phi_2Cl + \text{pyridine} \rightarrow ROP\phi_2 + py, HCl$$

Nous avons ainsi essayé de préparer 15 :



15

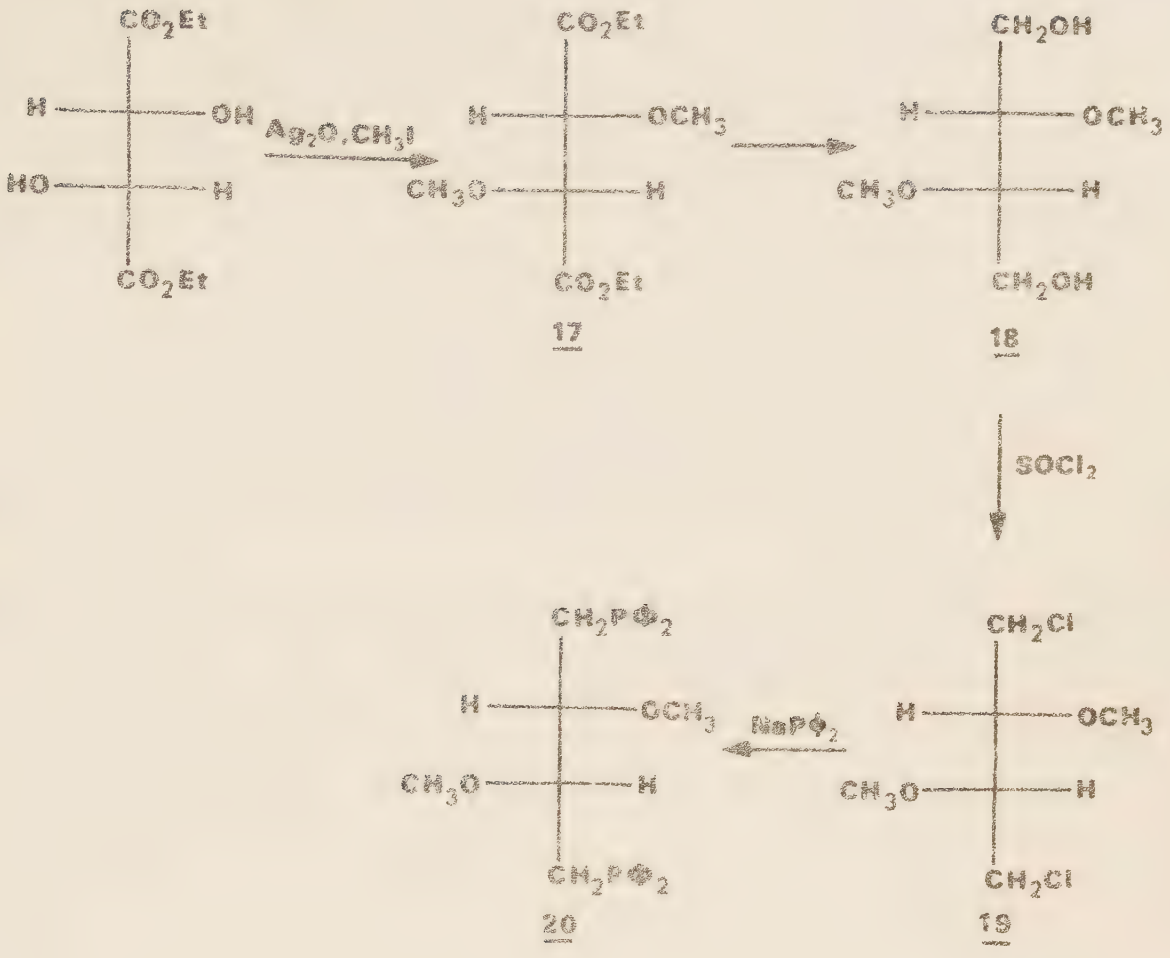
La réaction est rapide et on sépare par filtration la quantité théorique de chlorhydrate de pyridine obtenue. Cependant, les composés $ROP\phi_2$ s'oxydent facilement et tout essai de recristallisation de 15 résulte en l'obtention du dioxyde de diphosphinite correspondant 16 (F = 140°). Comme les phosphinites sont de plus connus pour leur manque de stabilité thermique (ils peuvent subir des transpositions pour donner $R-\overset{\overset{O}{|}}{P}\phi_2$ (57)), nous avons préféré faire des essais préliminaires sur un échantillon de 15 brut (d'après l'analyse par chromatographie sur plaque, l'échantillon contient un peu de dioxyde 16 comme produit secondaire). Le système Rh - 15 catalyse effectivement l'hydrogénation de l'acide α acétamido cinnamique avec une vitesse de 0,1 ml H_2/mn (Rh = 5 $mM.l^{-1}$; substrat/Rh = 30 ; solvant 15 ml C_6H_6-EtOH 1:1). Cependant, l'acétyl phényl alanine obtenu a un pouvoir rotatoire nul.

Ce résultat peu encourageant et le fait que d'après la littérature les systèmes Rh-($ROP\phi_2$) sont peu actifs du point de vue catalytique (38) nous ont amenés à essayer de greffer des groupements diphényl phosphino en position 1-4.

B) COMPOSES AYANT LES GROUPEMENTS PHOSPHINO EN POSITION 1-4.

Pour pouvoir remplacer sélectivement les fonctions carboxylates par des groupements phosphorés, il est nécessaire de bloquer les fonctions hydroxy libres. Nous avons adopté le schema II.

Schéma II



Dans une première étape les fonctions alcools du tartrate de diéthyle sont transformées en éthers méthyliques. Les fonctions esters sont ensuite réduites par $LiAlH_4$ en diol puis transformées en dichlorure 19.

Par attaque de $NaP\phi_2$ sur 19, nous obtenons la diphosphine 20 qui est un liquide visqueux pouvant être purifié par chromatographie $[\alpha]_D^{23}$ = + 4,0° (C 2,4 C_6H_6). Le système Rh-20 avec un rapport 20/Rh = 1 catalyse l'hydrogénation des éthyléniques en solution éthanol-benzène. Par exemple le cyclooctène est réduit quoique avec une vitesse assez faible (0,05 ml/mn avec [Rh] = 5 mM pour 3 ml de cyclooctène dans 20 ml de solution). En solution benzénique seule, il n'y a pas de catalyse et il se forme un

complexe jaune brun insoluble, probablement Rh (diphosphine)$_2$Cl comme dans le cas de la bis(diphényl-phosphino)éthane. Avec le système Rh-20 nous avons effectué la réduction asymétrique de l'atropate de méthyle et de l'acide α méthyl cinnamique. Les résultats sont indiqués dans le tableau I.

T a b l e a u I

Réduction asymétrique avec le système Rh-diphosphine 20

Rh = 5mM.l^{-1}(a) Substrat/Rh = 30 P_{H_2} = 1,1 Atm t° = ambiante

Substrat	Produit obtenu	Solvant C_6H_6-EtOH	Conf. Abs.	Rdt. Opt.
$CH_2 = C(COOCH_3)(C_6H_5)$	$CH_3-CH(COOCH_3)(C_6H_5)$	1 : 1	R	7%
$H(\emptyset)CH = C(COOH)(NHCOCH_3)$	$\emptyset-CH_2CH(COOH)(NHCOCH_3)$	2 : 1	R	5-8%

(a) Le système catalytique est généré à partir de $[Rh(cyclooctène)_2]_2$ + 2 diphosphine 20 .

Nous pouvons observer une certaine induction asymétrique ; cependant, celle-ci n'est pas particulièrement importante. L'examen du modèle moléculaire de la diphosphine 20 chelatée au rhodium montre que la chiralité des deux carbones asymétriques est presque cachée vis-à-vis des autres coordinats par la présence des quatre groupements phényles. Pour améliorer la stéréosélectivité de la synthèse asymétrique, il nous est apparu important

de rigidifier la diphosphine suivant une structure qui soit la plus dissymétrique possible. Pour cela, nous avons pensé à bloquer les fonctions hydroxy par la création d'un cycle dioxolanne. La nouvelle diphosphine est préparée suivant le schema III.

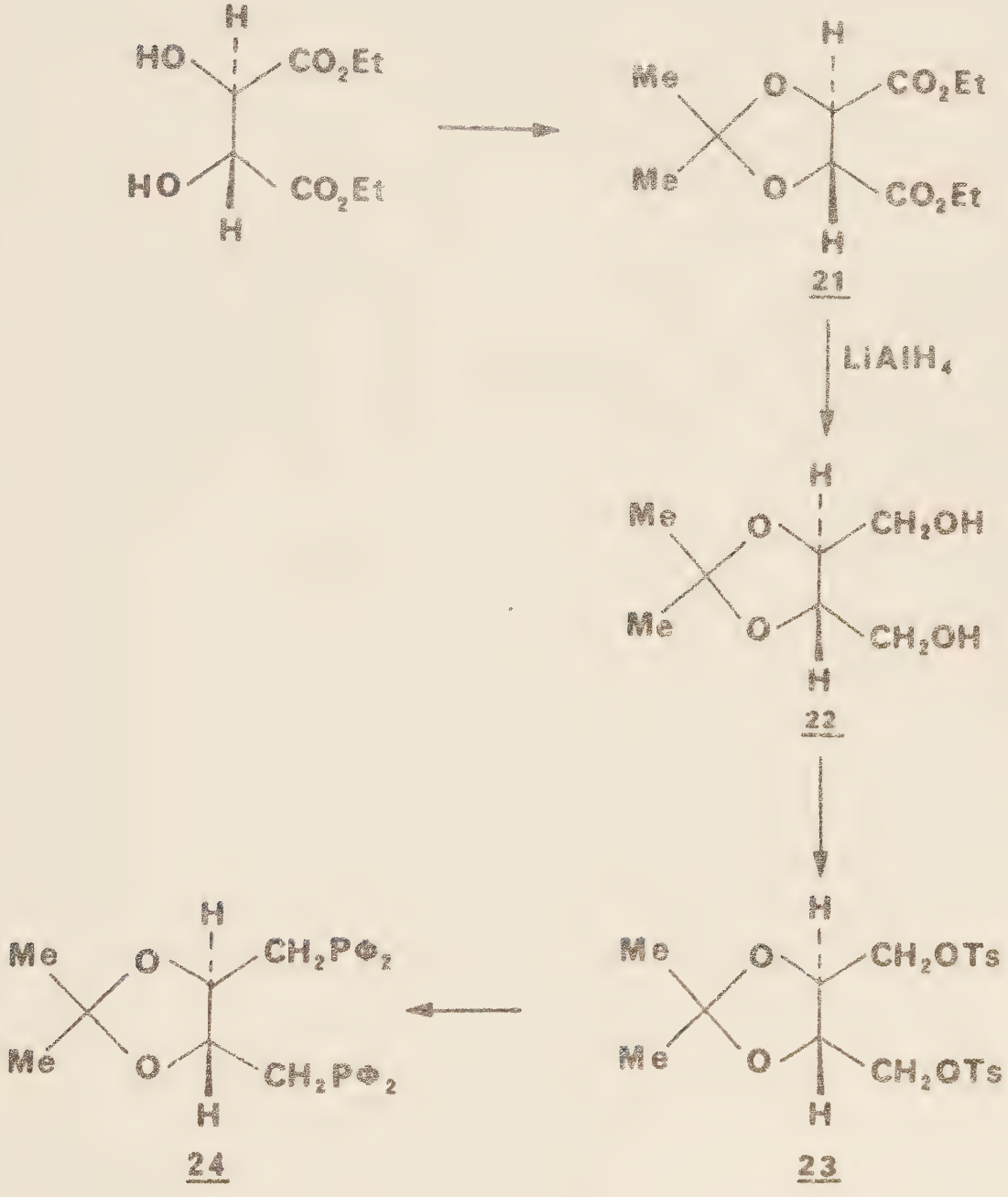
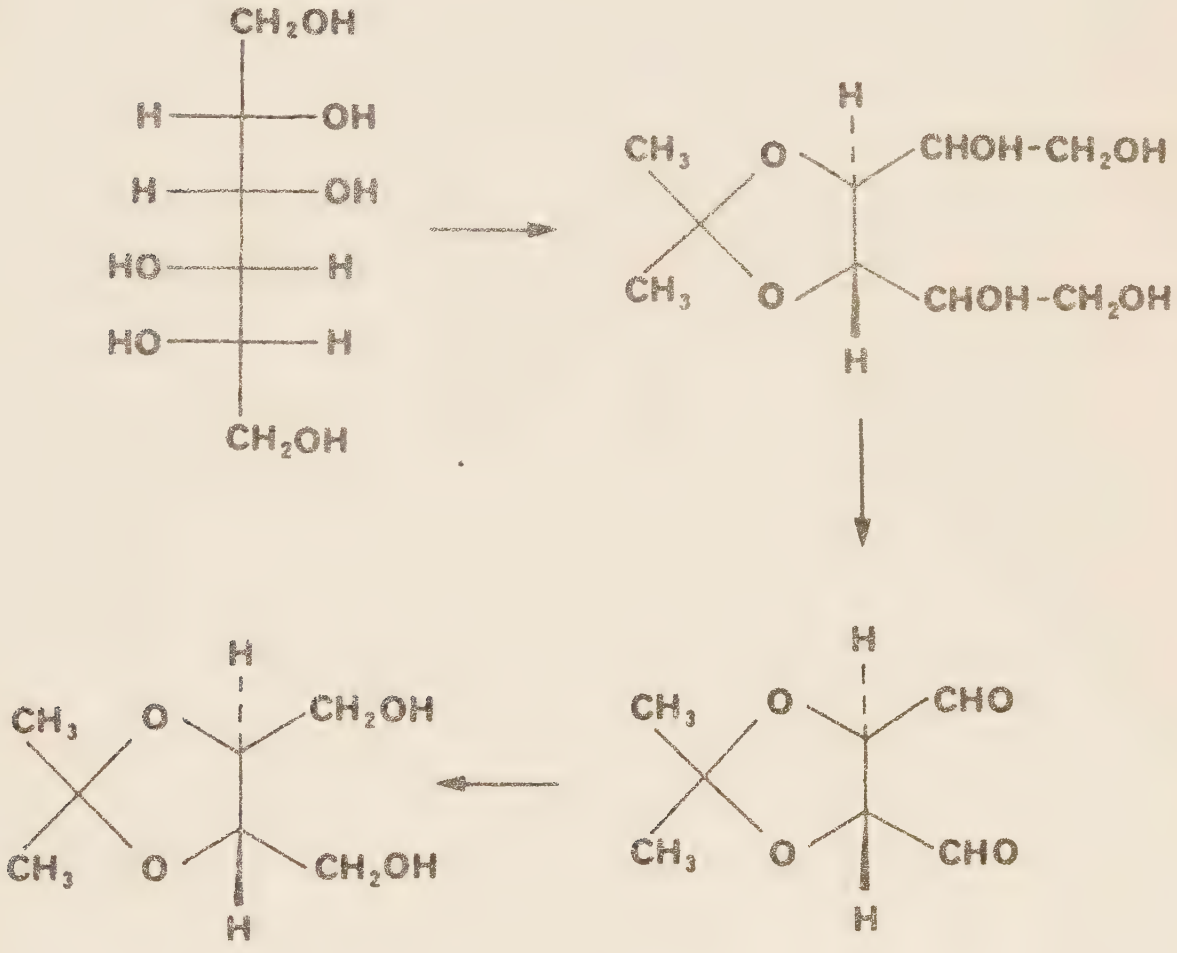


Schéma III

Les fonctions alcools du tartrate de diéthyle sont d'abord engagés dans la formation d'un acétonide. L'isopropylidène-2,3 tartrate de diéthyle 21 est ensuite réduit par $LiAlH_4$ en isopropylidène-2,3 threitol 22, déjà décrit dans la littérature (58). Il est intéressant de savoir que les deux formes D et L de 22 pourraient être aussi obtenues à partir, non de l'acide tartrique, mais de sucres courants, les D et L mannitols suivant la méthode de RUBIN, LARDY et FISCHER (59) (schéma IV).

Schéma IV

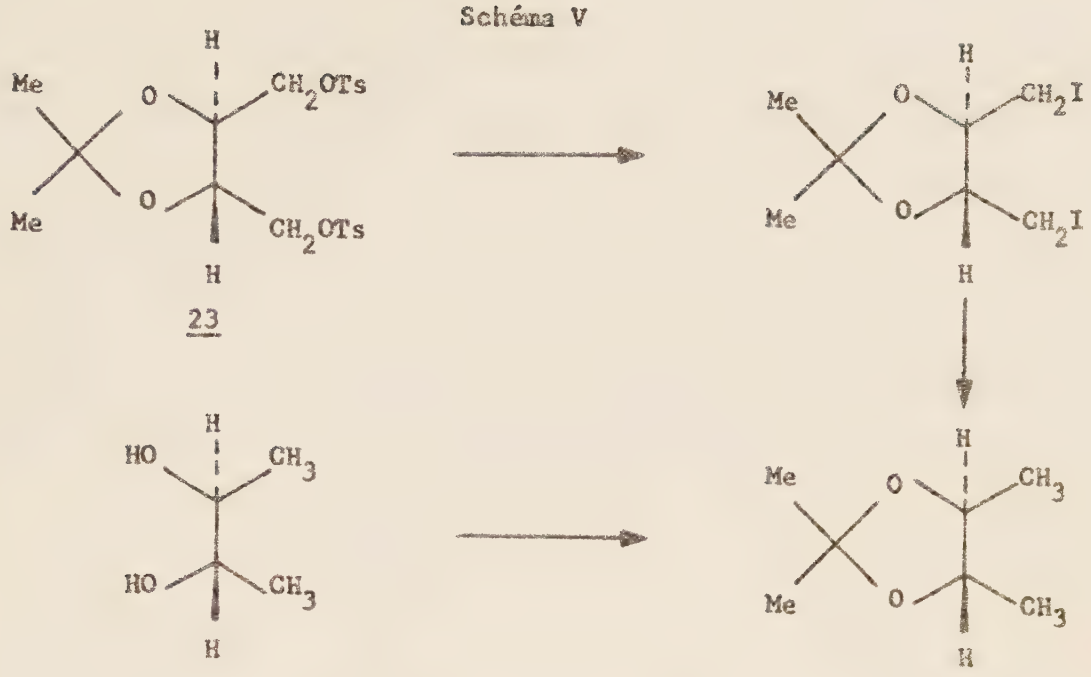


A partir de l'isopropylidène threitol 22 la transformation en dichlorure semble être délicate à réaliser et nous avons préféré passer par le ditosylate 23.

Comme toutes les réactions de substitution par $P\emptyset_2^-$ ont été faites dans la littérature sur des halogénures seulement, nous avons voulu vérifier si ces réactions étaient possibles sur des tosylates. C'est ainsi que nous avons essayé de préparer une phosphine connue, la bis diphényl-phosphino éthane à partir du ditosylate de l'éthylène glycol. Effectivement, la réaction est possible comme avec les halogénures. Les conditions étant mises au point, nous avons pu opérer la substitution sur 23 et la diphosphine 24 est obtenue avec de bons rendements (60%). 24 est un produit solide, peu oxydable à l'air et qui est facilement recristallisé dans l'éthanol. $F = 88\text{-}89°$ $[\alpha]_D^{22} = -12,5°$ ($C = 2$ C_6H_6).

Avant de faire toute synthèse asymétrique, il est utile de s'assurer de la pureté optique de la diphosphine. Comme au cours des différentes étapes de la préparation, les carbones asymétriques n'ont pas été touchés, 24 est, à priori, optiquement pur. Nous pouvons vérifier que les caractéristiques physiques du ditosylate 23 sont conformes à ceux décrits dans la littérature par différents auteurs (58, 59, 60, 61). De plus, RUBIN (59) a montré que l'isopropylidène-2,3 butane diol préparé à partir de 23 a le même pouvoir rotatoire que le composé correspondant provenant du butane diol préparé par voie enzymatique (schema V).

Schéma V

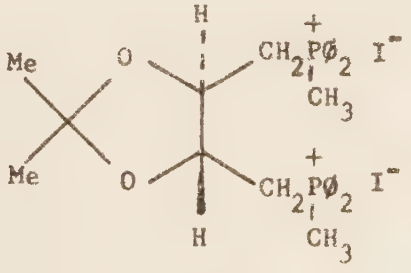


23

La diphosphine 24 qui est la (SS) (-) O-isopropylidène dihydroxy-2,3 bis (diphénylphosphino)-1,4 butane, sera appelée par convention (-) diop (contraction de diphosphine optiquement active).Nous rappelons que la (-)diop est préparée à partir de l'acide tartrique L(+). A partir de l'acide tartrique D(-) moins courant, on obtiendrait la (+)diop. Dans la suite de ce travail, nous utiliserons en catalyse d'hydrogénation la (-) diop.

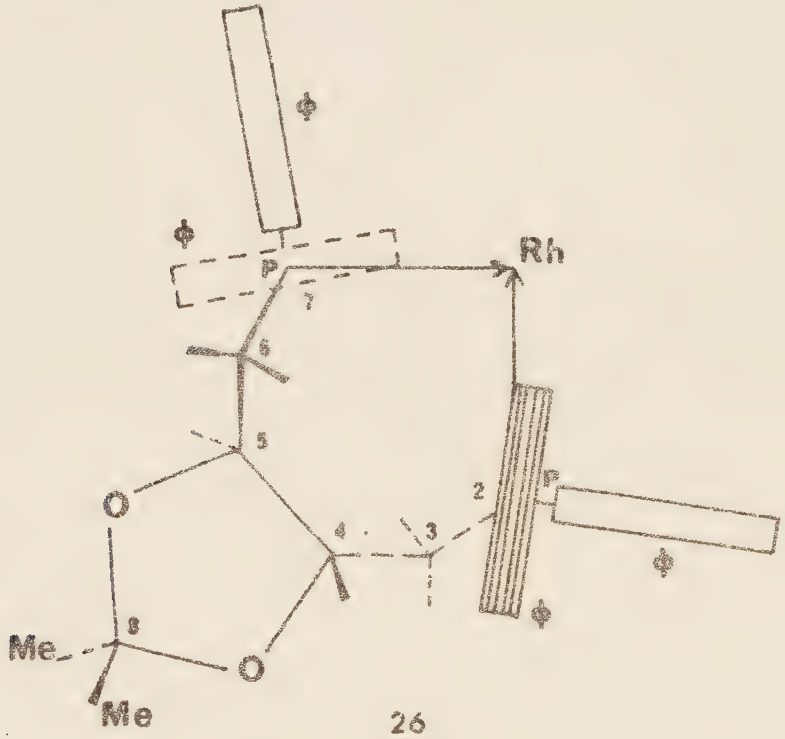
Utilisation de la (-)diop comme coordinat bidenté

Différents dérivés caractéristiques de la (-)diop peuvent être préparés. Par exemple, avec CH_3I, la diop donne le diiodure de phosphine 25.



25

L'examen des modèles moléculaires permet de constater que la diop peut jouer le rôle de coordinat chélatant vis à vis des métaux de transition. En nous appuyant sur les études des cycles heptagonaux (62,63) et des cycles dioxolannes (64,65), nous pouvons effectuer une analyse conformationnelle sommaire de la diop liée à un métal comme le rhodium. Le cycle de chélatation est susceptible d'adopter une série de conformations, la plus privilégiée pourrait être une forme chaise croisée du type 26.

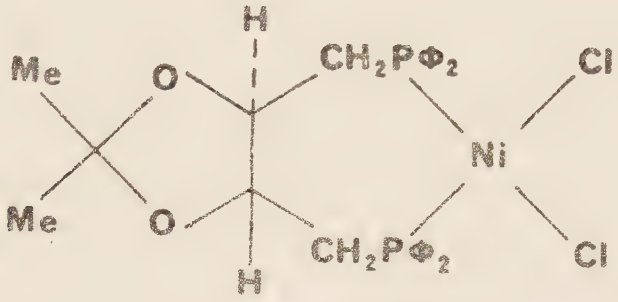


26

Dans 26, l'axe de symétrie C_2 passant par le rhodium et le carbone 8 confère au cycle de chélatation une certaine structure hélicoïdale ; d'après la convention de l'I.U.P.A.C. (67) (qui considère la disposition relative des atomes 3 et 6 par rapport aux atomes 2 et 7) 26 est de conformation δ.

Afin d'illustrer le pouvoir chélatant de la diop, nous avons préparé le complexe (diop)$NiCl_2$ 27. De même, nous avons obtenu le complexe $[(diop)_2Rh]B\emptyset_4$

par addition de $B\phi_4Na$ à une solution de $[RhCl(C_2H_4)_2]_2$ et de diop en excès.



28

Dans les chapitres suivants, nous examinerons l'utilisation de la (-) diop comme coordinat de catalyseur d'hydrogénation asymétrique.

CHAPITRE III

HYDROGENATION ASYMETRIQUE D'ACIDES ETHYLENIQUES EN PRESENCE DU SYSTEME Rh-DIOP

La réduction asymétrique d'une double liaison prochirale peut être utilisée en vue de la préparation de composés optiquement actifs très variés ; elle rencontre cependant certaines limitations, dues aux conditions suivantes :

a) le carbone asymétrique à créer doit nécessairement comporter un hydrogène parmi ses substituants et un autre hydrogène sur le carbone en α (ces hydrogènes sont introduits dans la réduction). R_1, R_2, R_3 et R_4 (avec $R_1 \neq R_2 \neq CHR_3R_4 \neq H$) peuvent inclure des hétéroatomes ; le plus souvent nous aurons R_3 ou $R_4 = H$.

b) le système catalytique ne doit pas être empoisonné par les fonctions présentes sur le substrat ; la fonction aldéhyde, par exemple, inhibe les catalyseurs de WILKINSON.

c) la généralité de la méthode repose essentiellement sur la possibilité de préparer les précurseurs éthyléniques appropriés.

Nous pouvons dresser une liste, non limitative, de composés éthyléniques précurseurs facilement accessibles :

- les acides α-β éthyléniques et leurs esters, aisément obtenus au départ desaldéhydes ou des cétones et des dérivés des acides par réaction de REFORMATSKI (67) ou par condensation de CLAISEN.
- les acétates d'énol : ceux-ci peuvent être préparés par exemple par trans-estérification des cétones par l'acétate d'isopropényle (68).
- les énamides, accessibles par différentes méthodes (69,70) et en particulier à partir des iminomagnésiens (71).
- les nitroéthyléniques : ceux-ci sont synthétisés par exemple par condensation d'un nitroalcane sur un aldéhyde ou une cétone (72,73,74) et peuvent

être hydrogénés en présence des catalyseurs du type WILKINSON, la fonction nitro n'étant pas réduite (75).

Quelques classes de composés optiquement actifs accessibles par réduction catalytique sont reportés dans le tableau I

t a b l e a u I

Précurseurs	Produits de réduction	
$\begin{matrix} R_3 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!C = CHR_1$	$\begin{matrix} R_3 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!\overset{*}{C}H - CH_2R_1$	alcane
$\begin{matrix} COOH \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!C = CHR_1$	$\begin{matrix} COOH \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!\overset{*}{C}H - CH_2R_1$	acide
$\begin{matrix} OCOCH_3 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!C = CHR_1 \longrightarrow \begin{matrix} OCOCH_3 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!CH - CH_2R_1$	$\begin{matrix} OH \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!\overset{*}{C}H - CH_2R_1$	alcool
$\begin{matrix} NHCOCH_3 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!C = CHR_1 \longrightarrow \begin{matrix} NHCOCH_3 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!CH - CH_2R_1$	$\begin{matrix} NH_2 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!\overset{*}{C}H - CH_2R_1$	amine
$\begin{matrix} NO_2 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!C = CHR_1 \longrightarrow \begin{matrix} NO_2 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!CH - CH_2R_1$		

L'hydrogénation asymétrique d'oléfines prochirales est donc susceptible de donner accès à des acides, des alcools, des amines ou tout simplement des hydrocarbures chiraux. Dans le présent chapitre, c'est l'hydrogénation asymétrique des acides éthyléniques en présence du système (Rh-diop) qui sera étudiée. Nous examinerons :

A - l'hydrogénation de l'acide atropique et de quelques uns de ses dérivés.

B - l'interprétation des phénomènes observés : rôle de la chélatation du substrat et évolution du système catalytique.

C - l'hydrogénation de différents autres acides éthyléniques.

A- HYDROGENATION DE DERIVES DE L'ACIDE ATROPIQUE

KNOWLES et SABACKI (30a) ont hydrogéné en 1968 l'acide atropique avec un catalyseur contenant la phosphine asymétrique P*(ϕ,CH_3,C_3H_9). Ils ont pu obtenir un rendement optique de 15-21%, ce qui constituait à ce moment là le meilleur résultat en catalyse d'hydrogénation en phase homogène. Pour pouvoir comparer nos catalyseurs aux leurs, nous avons voulu hydrogéner le même substrat. Avec les catalyseurs aux amino-phosphines, nous n'avons pas pu effectuer l'hydrogénation des acides éthyléniques à cause de la fragilité des aminophosphines en milieu acide . Cependant avec la "diop", la comparaison s'avère possible, la diphosphine restant stable dans les conditions opératoires utlisées.

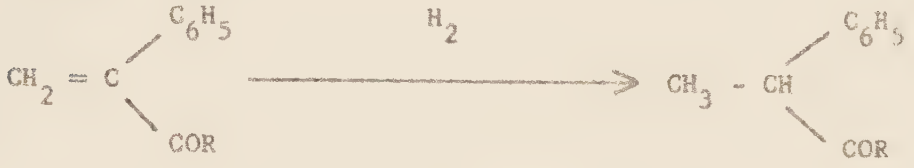
Comme avec les aminophosphines, nous avons généré ici le catalyseur in-situ suivant la réaction (1) en partant d'un complexe précurseur avec un éthylénique

$$Rh(\text{éthylénique})_2Cl + \text{diphosphine} + C_6H_6 \longrightarrow Rh(\text{diphosphine})(C_6H_6)Cl + 2\ \text{éthylénique} \qquad (1)$$

Le complexe éthylénique peut être $[Rh(\text{éthylène})_2Cl]_2$, $[Rh(\text{cyclooctène})_2Cl]_2$ ou $[Rh(\text{cyclooctadiène})_2Cl]_2$. Quand la diop est ajoutée à une solution benzénique de $[Rh(\text{éthylène})\ Cl]_2$ sous argon, le dégagement de gaz observé peut être mesuré et correspond à la quantité théorique d'éthylène déplacé, ce qui justifie la formule du complexe indiquée dans (1).

Les mêmes résultats (stéréosélectivité, vitesse) sont observés quel que soit le complexe utilisé. Cependant $[Rh(\text{cyclooctadiène})Cl]_2$, par rapport aux autres complexes précurseurs, présente l'avantage d'être obtenu avec de très bons rendements (76) ; il peut être recristallisé et se conserve facilement.

Nous avons hydrogéné l'acide atropique 1 et ses dérivés 2 et 3. Dans certains cas, de la triéthylamine est ajoutée au système catalytique. Les résultats sont reportés dans le tableau II.



1 R = OH

2 R = OCH_3

3 R = NHC_6H_5

4 R = OH

5 R = OCH_3

6 R = NHC_6H_5

T a b l e a u I I

Hydrogénation de l'acide atropique et de ses dérivés par le système catalytique Rh-(-)diop.
(Rh) = 4,5mM.l^{-1} ; diop/Rh = 1,1 ; t° = ambiante ; solvant = 20ml EtOH/C_6H_6 : 2/1

Ethylénique & Rapport éthylénique/Rh		Et_3N/Rh	Produit obtenu; $[\alpha]_D$ du produit isolé		Rdt optique et conf. absolue (a)
1	30	0	4	+ 15,6°($CHCl_3$)	20% (S)
1	30	1,2	4	+ 49,1°($CHCl_3$)	64% (S)
1	30	3	4	+ 50,6°($CHCl_3$)	66% (S)
2 (b)	30	0	5	- 6,78°(C_6H_6)	6%(c) (R)
2	30	1,2	5	- 6,53°($CHCl_3$)	6% (R)
3	50	0	6	- 31,85°(C_6H_6)	25% (R)

(a) Les rendements optiques sont calculés en se basant sur les pouvoirs rotatoires des produits optiquement purs indiqués p. 40 :

acide hydratropique (S) $[\alpha]_D^{20} = + 76,2°$ (c = 2,8 $CHCl_3$) (77,78)

hydratropate de méthyle (S) $[\alpha]_D^{23} = + 104,5°$ (c= 4,35 EtOH) (8)

hydratropanilide (R) $[\alpha]_D^{25} = - 127,5°$ (c = 0,93 ØH) (79)

(b) solvant = ØH seul

(c) dans une autre expérience, nous trouvons $[\alpha]_D = - 8,3°$ (EtOH), soit un rendement optique de 8%

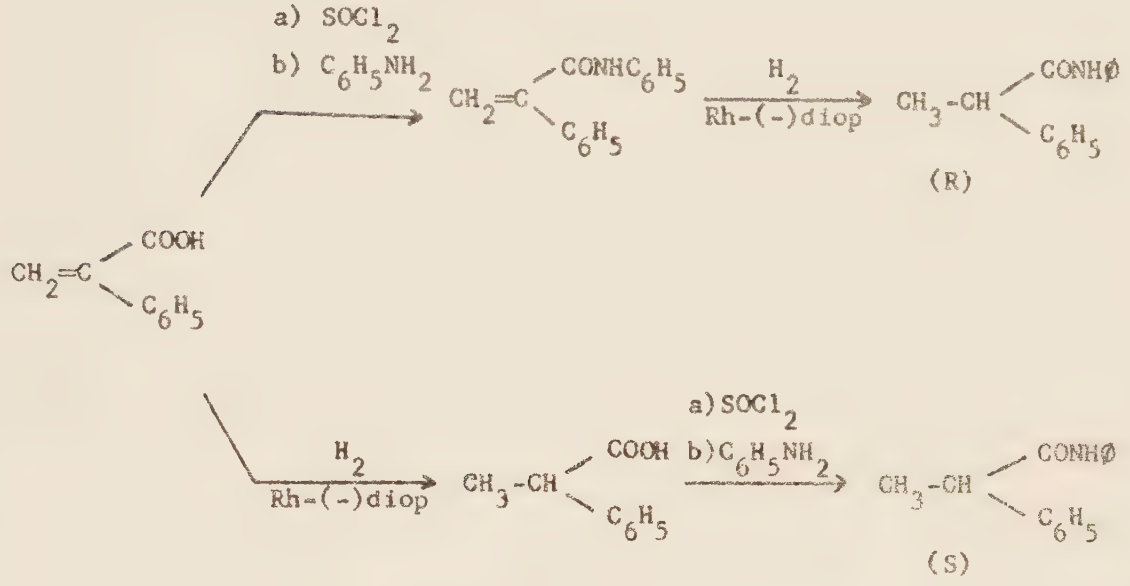
L'acide hydratropique et son ester méthylique sont distillés après le traitement d'élimination du catalyseur. L'hydratropanilide est isolé par chromatographie sur plaque.

Dans le cas de l'acide hydratropique, la pureté optique peut être vérifiée par l'examen de son spectre R.M.N. effectué en présence de l'α-phényléthylamine optiquement pure selon la méthode de GUETTE, LACOMBE et HOREAU (80). Bien que le faible dédoublement des signaux ne permette pas de procéder à un dosage précis, le rapport des signaux dédoublés est en accord avec la valeur 64-66% de pureté optique déterminée par mesure du pouvoir rotatoire.

Le rendement optique 64-66% constitue le meilleur résultat obtenu jusqu'à ce jour pour l'hydrogénation de l'acide atropique. Pour cet acide, le plus fort rendement optique observé par KNOWLES (30b) est de 28% ; de même, MORRISON n'a pas dépassé 28% de pureté optique en utilisant la néomenthyl-diphénylphosphine comme ligand (37). L'hydrogénation de l'atropate de méthyle 2 et de l'atropanilide 3 conduit à des produits de configuration R alors que la réduction de l'acide atropique donne un produit de configuration S. Il est intéressant de noter qu'avec un même inducteur asymétrique on peut obtenir des configurations absolues opposées. Par exemple, dans la préparation de l'hydratropanilide à partir de l'acide atropique, le schéma I nous

montre que par simple inversion des deux étapes de la préparation, les hydratropanilides à obtenir sont de configurations opposées.

Schema I



B - INTERPRETATION DES RESULTATS OBSERVES : EVOLUTION DU SYSTEME CATALYTIQUE.

Dans l'hydrogénation de l'acide atropique, nous constatons que la triéthylamine joue un rôle primordial dans l'obtention de forts rendements optiques. Il suffit de l'addition d'un équivalent de triéthylamine (par rapport au rhodium) pour que le rendement optique passe de 20 à 64 % ; un excès de triéthylamine ne semble plus modifier le degré d'induction asymétrique de façon sensible. D'après KNOWLES (30b), la présence d'une base (qui pourrait être soit la phosphine en excès soit la triéthylamine) servirait à la formation de l'anion carboxylate qui se coordinerait avec le rhodium. Tout en admettant la possibilité de formation d'un cycle de chélatation, KNOWLES est

hésitant sur le degré de complexation de l'oléfine : l'éthylénique pourrait soit se complexer puis s'hydrogéner soit prendre un hydrogène sans occuper un site sur le métal.

Sur la base de nos résultats et en accord avec les propriétés des complexes du rhodium décrites dans la littérature, nous pouvons concevoir l'interprétation suivante :

- Le rôle de la triéthylamine servirait à favoriser la substitution du chlore par l'anion carboxylate. La triéthylamine a ainsi été utilisée (81) dans la substitution du chlore par un salicylaldimine suivant la réaction :

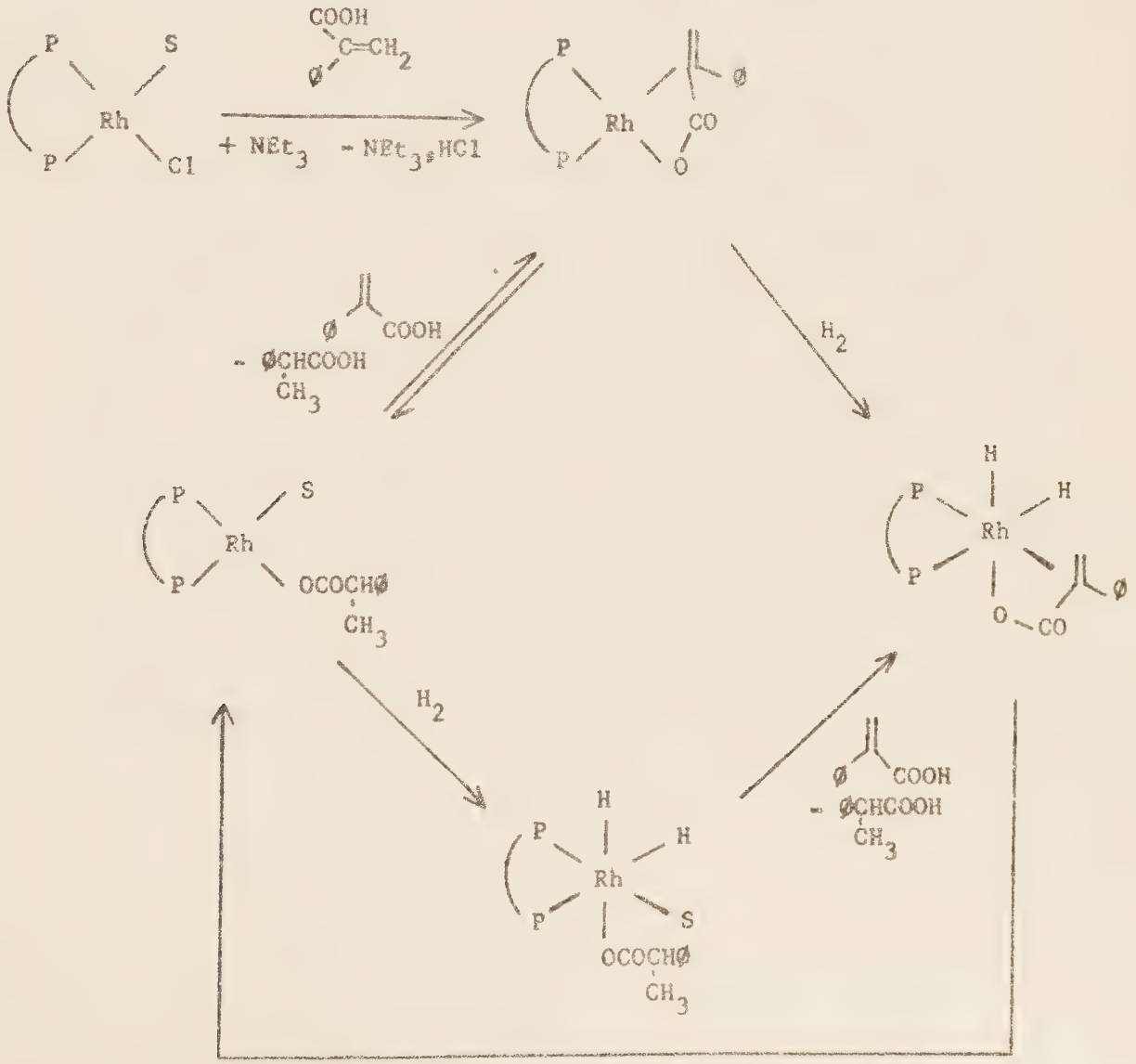
$$[(\text{cyclooctadiène})RhCl]_2 + 2\ HSal{=}NR + 2\ Et_3N \rightarrow 2\ (Sal{=}NR)Rh(\text{cyclooctadiène}) + 2\ Et_3N,HCl$$

- Le départ du chlore permet à l'acide éthylénique de se lier au rhodium à la fois par la double liaison éthylénique et par l'anion carboxylate. Nous ne relevons pas dans la littérature d'exemple de complexe du rhodium avec les acides conjugués. Par contre un diacide comme l'acide oxalique peut chélater le rhodium; c'est ce qui se passe dans $[Rh(C_2O_4)(H_2NCH_2CH_2NH_2)_2]^+$ (82). Des exemples de complexes dans lesquels des éthyléniques jouent le rôle de coordinat chélatant sont connus. Par exemple, dans les complexes (η-CH=CH-CHO) $Fe(CO)_3$ (83), $(CH_3\text{-}CO\text{-}CH{=}CH_2)_3W$ (84), le coordinat insaturé est lié au métal à la fois par la double liaison et le groupement carbonyle. Un acide éthylénique comme l'acide acrylique entrant dans un complexe peut être soit lié par la double liaison éthylénique comme dans $Fe(CO)_4(CH_2{=}CH\text{-}COOH)$ (85), soit lié par le groupement carboxylate comme dans $[(NH_3)_5(\text{acrylato})Co]^{2+}$ (86), ou bien lié à la fois par la double liaison éthylénique et le groupement carboxylate, par exemple dans Cu_2^{II} (acrylato)$_4$ (87) (la structure de ce dernier complexe n'est cependant pas connue en détail).

Pour tenir compte du départ du chlore, le cycle classique de catalyse (voir page 3) doit être légèrement modifié et peut être représenté suivant le schéma II. Comme dans le schéma initial, nous pouvons considérer ici deux voies possibles, l'une passant par l'activation initiale de l'hydrogène, l'autre passant d'abord par le complexe éthylénique.

D'une manière formelle, comme dans le schéma classique, le rhodium dans les complexes octaédriques le rhodium est au degré d'oxydation III. Pour les complexes octaédriques, nous n'avons représenté ici qu'un des isomères possibles.

Schéma II



Dans le cas de l'hydrogénation de l'atropate de méthyle 2 et de l'atropanilide 3, le mécanisme d'hydrogénation serait du type classique, en présence ou non de triéthylamine, car il n'y a pas de groupement suffisamment nucléophile pour déplacer le chlore. Le substrat ne sera donc coordonné au rhodium que par la double liaison éthylénique et l'effet de chélatation n'intervient plus. Le substrat insaturé peut adopter un plus grand nombre d'orientations, tout en tenant compte naturellement de la disposition des autres coordinats. Ceci est d'autant plus facile que les barrières de rotation de l'éthylénique par rapport au rhodium ne sont probablement pas très élevées : avec les complexes plan-carré du platine avec les éthyléniques, les études expérimentales (88, 89, 90) de même qu'un calcul (91), basé sur le modèle de liaison de CHATT-DEWAR et de DUNCANSON (92) permettent d'évaluer la barrière maximale de rotation à 12-14 kcal/mole seulement.

L'absence de chélatation explique ainsi que l'hydrogénation de l'atropate de méthyle et de l'atropanilide donne des rendements optiques plus faibles que lors de la réduction de l'acide atropique. Les complexes intermédiaires mis en jeu n'étant plus les mêmes, l'inversion des configurations absolues par rapport à l'acide atropique est facilement concevable.

C.HYDROGENATION DE DIFFERENTS ACIDES ETHYLENIQUES.

Après les essais d'hydrogénation de l'acide atropique et de ses dérivés, nous avons étudié en détail la réduction d'un certain nombre d'acides éthyléniques pour essayer d'établir des règles concernant la stéréochimie de ces types de synthèse asymétrique. Les résultats sont rassemblés dans le tableau III.

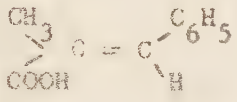
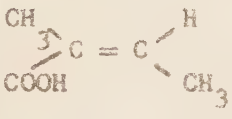
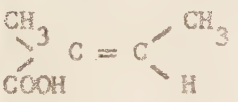
t a b l e a u III

Hydrogénation des acides éthyléniques

$[Rh] = 4,5 mM.l^{-1}$, diphosphine / Rh = 1,1 , T ambiante , P_{H_2} = 1,1atm. ,

solvant = C_6H_6 - EtOH (1 : 2) , Et_3N / Rh = 6

Rendements quantitatifs sauf indication contraire.

Ethylénique	et	Rapport éthylénique/Rh	Produit isolé	Rendement Optique	Config. absolue
	1	30 (b)	4	66%	S
	7	50	12	25%	S
	8	30 (b)	13	22%	R
		30	13	24%	R
	9	50	14 (c)	2%	R
	10	100	14 (d)	24%	S
	11	50	(e)	~4-7%	S

notes (a), (b), (c), (d) et (e): voir page suivante

(a) les rendements optiques sont calculés en se basant sur les pouvoirs rotatoires suivants des produits optiquement purs :

acide hydratropique 4 (S) $[\alpha]_D^{20} = + 76,2°$ (c = 2,8 $CHCl_3$) (77,78)

acide méthyl-2 phényl-3 propionique 12 (S) $[\alpha]_D = + 27,06°$ (c = 3,75 C_6H_6) (93)

acide phényl-3 butyrique 13 (R) $[\alpha]_D^{25} = - 58,5°$ (c = 3,75 C_6H_6) (94,95)

acide méthyl-2 butyrique 14 (S) $[\alpha]_D^{26} = + 25,1°$ (c = 2,5 H_2O) (96,97)

(KENYON (96) donne $[\alpha]_D = + 15,55°$ (H_2O) pour un acide de pureté optique 62%)

acide citronellique (S) $[\alpha]_D = + 7,52°$ (pur) (98)

(b) rapport Et_3N / Rh = 3 au lieu de 6

(c) l'acide angélique 9 est réduit en 14 à 70% seulement

(d) l'acide tiglique 10 est réduit en 14 à 50% seulement

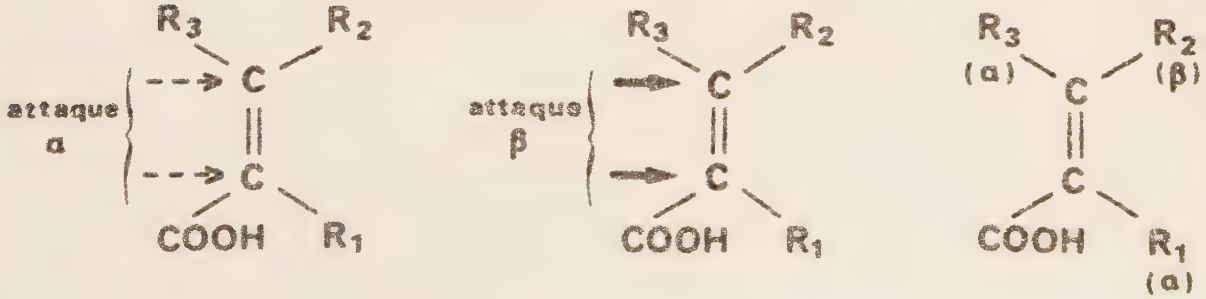
(e) 90% de la double liaison en α-β de la fonction acide et 15% de la 2ème double liaison sont hydrogénées dans l'acide géranique 11

DISCUSSION DES RESULTATS

L'examen en R.M.N. des produits de l'hydrogénation de l'acide angélique montre la présence de l'acide tiglique à coté de l'acide méthyl-2 butyrique 13 formé. Par contre, la présence de l'acide angélique n'est pas décelée, dans les limites de détection de l'appareil.

Il y a donc eu, au cours de l'hydrogénation isomérisation de l'acide angélique en acide tiglique, ce dernier étant thermodynamiquement le plus stable. Dans une expérience refaite dans les mêmes conditions, mais en l'absence d'hydrogène, on n'observe aucune isomérisation de l'acide angélique en acide tiglique. L'isomérisation en présence de complexe du rhodium nécessite ici la présence de l'hydrogène et constitue un indice de formation réversible d'un intermédiaire alcoyl-rhodium dans le cycle de catalyse. Le même phénomène a déjà été observé par BOND et HILLYARD (23) dans l'hydrogénation du cis pentène-2.

Pour l'ensemble des résultats, il est difficile de proposer un schéma d'induction asymétrique sans faire intervenir un grand nombre d'hypothèses conjecturales. Aussi nous limitons-nous à la constatation suivante : Considérons une molécule d'acide éthylénique $R_2R_3C = CR_1(COOH)$. L'attaque de l'hydrogène peut se faire soit par l'arrière du plan de figure (attaque α) soit par le devant (attaque β).



L'examen du tableau III (essais en présence de NEt_3) montre qu'un substituant R (autre que H) en position 1 et 3 favorise l'attaque α alors qu'un substituant (autre que H) en position 2 favorise l'attaque β. Dans le cas de plusieurs substituants, l'ordre d'importance des influences des positions est $R_1 < R_2 < R_3$.

Le tableau IV rend compte de la validité de la règle.

Tableau IV

Éthylénique	Modèle d'attaque et conf. abs. déduites de la règle	Configuration et pureté opt. obtenues
acide atropique $R_1 = \emptyset$	α (S)	S (66%)
acide α-méthylcinnamique (E) $R_1 = CH_3$ $R_2 = \emptyset$	β (S)	S (25%)
acide tiglique $R_1 = CH_3$ $R_2 = CH_3$	β (S)	S (24%)
acide β-méthyl cinnamique (E) $R_2 = \emptyset$ $R_3 = CH_3$	α (R)	R (24%)
acide angélique $R_1 = CH_3$ $R_3 = CH_3$	α (R)	R (2%)
Acide géranique $R_2 = CH_3$ $R_3 = -(CH_2)_2-CH=CH-iPr$	α (R)	S ($\sim$4 - 7%)

Dans le cas de l'acide angélique, d'après les effets additifs α des substituants R_1 et R_3, on devrait prévoir un fort rendement optique. Cependant à cause de l'isomérisation acide angélique - acide tiglique, le résultat obtenu est dû à la superposition des réductions des deux isomères.

Par ailleurs, la règle est mise en défaut dans le cas de l'hydrogénation de l'acide géranique 11 qui comporte une 2ème double liaison éthylénique.

La règle empirique énoncée ci-dessus ne semble donc pas être suffisamment générale et il est permis de penser à l'existence de plusieurs chemins catalytiques possibles, un chemin étant plus favorisé qu'un autre suivant les conditions stériques du substrat.

CONCLUSION.

Les rendements optiques en général non négligeables obtenus dans l'hydrogénation des acides éthyliques en présence du système Rh-diop confirment l'hypothèse que nous avons émise dans le chapitre précédent, à savoir l'effet favorable de la chélatation des coordinats sur le contrôle stérique la réaction : la chélatation en rigidifiant les structures, limite les possibilités conformationnelles des complexes intermédiaires. Nous sommes même en présence ici d'une double chélatation, celle de la diphosphine et celle du substrat.

Pour pouvoir proposer différents schémas possibles d'induction asymétrique, il serait utile de connaître de manière précise la géométrie de la diphosphine liée au rhodium, par l'étude en R.M.N. ou plus directement par l'étude cristallographique des complexes isolés.

C H A P I T R E IV

APPLICATION DE LA CATALYSE D'HYDROGENATION PAR LE SYSTEME Rh-DIOP A LA SYNTHESE ASYMETRIQUE DES ACIDES AMINES. INFLUENCE DES MODIFICATIONS APPORTEES A LA DIPHOSPHINE

Nous avons étudié dans le chapitre précédent l'hydrogénation d'une classe de substrats difonctionnelsconstituée par des acides éthyléniques. Dans ce chapitre, nous allons augmenter le degré de complexité des composés à hydrogéner en considérant des substrats trifonctionnels, c'est-à-dire comportant deux autres fonctions en plus de la double liaison. Comme le système rhodium-diop est sélectif, la double liaison éthylénique devrait seule être réduite, les deux autres fonctions pouvant néanmoins provoquer des interactions avec le système catalytique.

En vue de l'obtention des acides aminés, nous avons pensé à choisir des éthyléniques comportant les fonctions acide ou amine ou des dérivés de ces fonctions. Nous étudierons successivement les différents points suivants :

A) Synthèse asymétrique de la phénylalanine.

B) Généralisation à la synthèse asymétrique d'autres amino-acides.

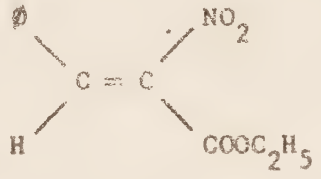
C) Influence des modifications apportées à la diphosphine.

D) Mécanisme de catalyse.

A) SYNTHESE ASYMETRIQUE DE LA PHENYLALANINE.

1) Hydrogénation de différents précurseurs de la phénylalanine

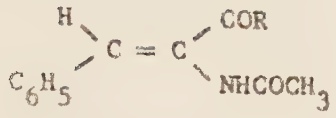
Les éthyléniques précurseurs doivent être des composés faciles à préparer. D'autre part, en vue d'évaluer rapidement le rendement optique de la réduction, nous nous sommes limités à des substrats dont l'hydrogénation donne directement des composés de pouvoir rotatoire maximum connu. Il n'est ainsi pas nécessaire d'arriver jusqu'à l'amino-acide pour chiffrer le degré de stéréospécificité de la réaction. Un long traitement avant la détermination du rendement optique ne ferait qu'augmenter l'imprécision sur cette estimation. A cause de cette limitation volontaire, des substrats comme l'α-nitrocinnamate d'éthyle 1 (74,99) ne seront donc pas essayés bien qu'il ne soit pas exclu que de tels composés puissent être réduits avec de bons rendements optiques.



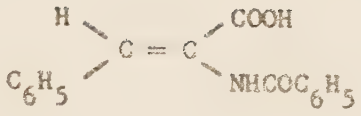
1

Les différents précurseurs de la phénylalanine utilisés sont représentés dans le tableau I.

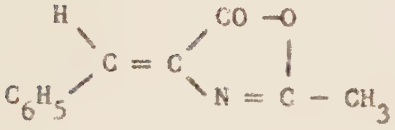
t a b l e a u I



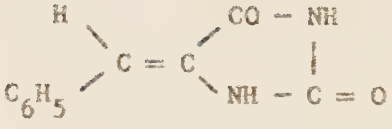
2 R = OH
3 R = OCH_3
4 R = NH_2



5



6

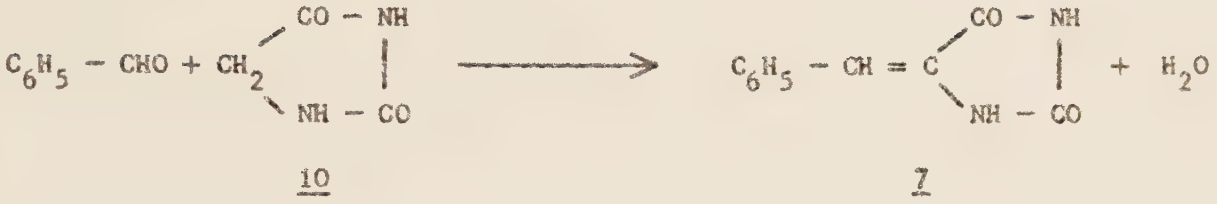


7

Les composés examinés sont tous préparés suivant le même type de réaction. Le benzylidène-4 méthyl-2 oxazolone 6 (100) et le benzylidène hydantoïne 7 (101) sont obtenus par condensation du benzaldéhyde sur l'acétylglycine 8a ou sur l'hydantoïne 10 .

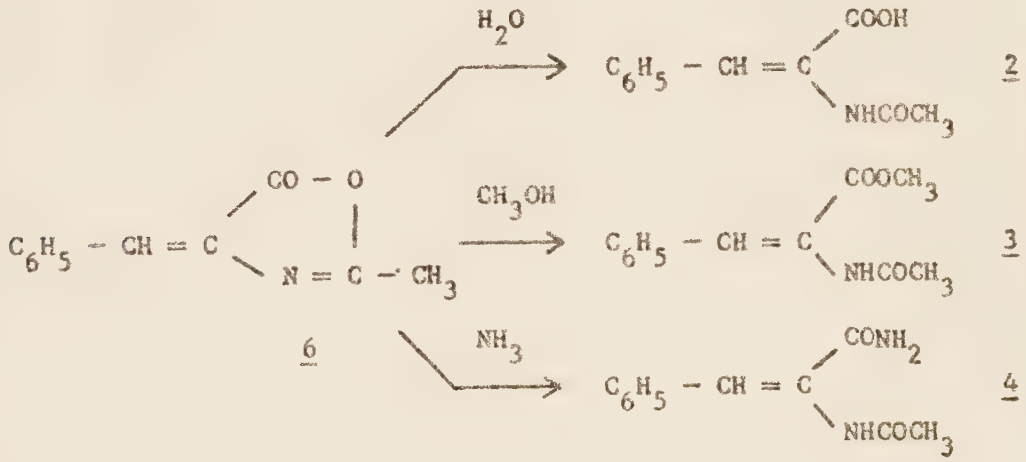
8a R = CH_3
8b R = C_6H_5

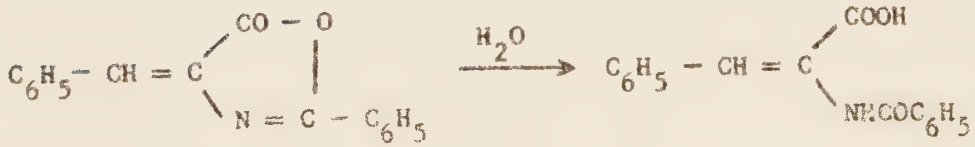
6 R = CH_3
9 R = C_6H_5



10 7

Ces types de réaction, qui donnent généralement de bons rendements chimiques, sont bien connus (102,103, 104) et ont été étudiés dès 1893 par ERLENMEYER pour la synthèse des amino-acides. A partir du benzylidène-4 méthyl-2 oxazolone 6, nous pouvons préparer les différents autres précurseurs de la phénylalanine par ouverture du cycle azlactone dans des conditions appropriées.

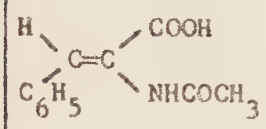
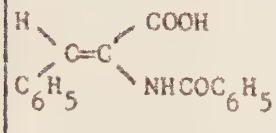
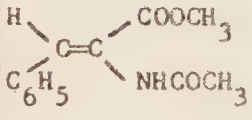
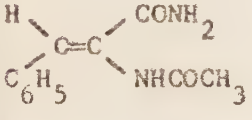
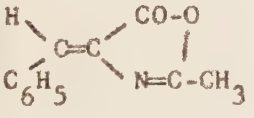
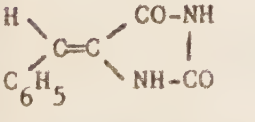




Les essais d'hydrogénation des différents composés ont été effectués sous pression normale d'hydrogène avec comme solvant un mélange éthanol-benzène. Le système catalytique est généré in-situ, par addition de (-) diop sur un complexe éthylénique précurseur ($[Rh(cyclooctène)_2Cl]_2$, $[Rh(cyclooctadiène)Cl]_2$ ou $[Rh(C_2H_4)_2Cl]$) suivant la méthode déjà décrite dans le chapitre précédent. Les résultats sont rassemblés dans le tableau II (page suivante)

Tableau II

Hydrogénation de différents précurseurs de la phénylalanine avec le système Rh-(-)diop $[Rh] = 3mM.l^{-1}$ diphosphine/Rh = 1,1 t° = ambiante $P_{H_2} = 1,1$ atm. solvant = 20ml C_6H_6 - EtOH (1:2)

Substrat	Rapport Substrat/Rh	Produit obtenu & Rendement chimique	$[\alpha]_D$ du produit obtenu	Rdt. optique(a) & conf.absolue
	100	7 (93%)	-38,1°(EtOH)	73% (R)
	30 (b)	7 (96%)	-36,8°(EtOH)	70% (R)
	200 (c)	8 (96%)	-12,78°(0,4NaOH)	64% (R)
	150 (c)	9 (90%)	-11,8°(MeOH)	55% (R)
	75	10 (80%)	-19,0°(MeOH)	71,7% (R)
		pas d'hydrogénation		
		pas d'hydrogénation		

notes (a), (b), (c) : voir page suivante

(a) Les rendements optiques sont calculés en se basant sur les pouvoirs rotatoires suivants des produits optiquement purs :

(R) N-acétyl phénylalanine 7 $[\alpha]_D^{26} = -51,8°$ (c = 1 EtOH absolu) (105,106)

(R) N-benzoyl phénylalanine 8 $[\alpha]_D^{24} = -19,8°$ (c = 8,8 0,4N NaOH) (107)

(S) N-acétyl phénylalaninate de méthyle 9 $[\alpha]_D^{25} = +21,4°$ (c = 1,9 MeOH) (108)

(S) N-acétyl phénylalanine amide 10 $[\alpha]_D^{28} = +26,5°$ (c = 1 MeOH) (109)

(b) en présence de triéthylamine Et_3N / Rh = 3

(c) $[Rh] = 1,5 mM.l^{-1}$

DISCUSSIONS

a) Détermination du rendement optique

Avant de mesurer le pouvoir rotatoire des produits obtenus, l'élimination du catalyseur doit être faite. La N-acétyl phénylalanine et la N-benzoyl phénylalanine qui comportent une fonction acide libre, sont dissoutes dans une solution alcaline aqueuse et le catalyseur insoluble est séparé par filtration (le complexe récupéré contient encore la diphosphine d'après le spectre infra-rouge ; cependant il n'est plus doué d'activité catalytique). Dans le cas de l'ester méthylique et de l'amide de la phénylalanine, le catalyseur est séparé par chromatographie sur plaques.

Les produits soumis à la mesure du pouvoir rotatoire sont donc exempts de catalyseur. Nous constatons seulement que les rendements optiques déterminés sur le produit brut contenant le catalyseur et sur le produit purifié ne présentent entre eux qu'une différence de ± 2% . Ainsi au niveau de la détermination du rendement optique, la catalyse asymétrique a un avantage

certain sur les autres méthodes de synthèse asymétrique : dans ces dernières méthodes, les risques de contamination du produit obtenu par les réactifs asymétriques utilisés ne sont pas négligeables et si la détermination du rendement optique ne peut se faire par des méthodes physiques sûres (comme la R.M.N. ou la C.P.V. d'énatiomères en milieu chiral), elle risque d'être particulièrement délicate.

Les produits obtenus étant des solides, toute cristallisation fractionnée a été évitée lors du traitement d'élimination du catalyseur afin de ne pas modifier la pureté optique.

L'incertitude absolue sur le rendement énantiomérique ($\frac{R-S}{R+S}$ 100) est d'environ $\pm$ 2 (%) en tenant compte des erreurs de mesure et d'échantillonnage ; il reste cependant l'incertitude due à la valeur du pouvoir rotatoire de référence.

b) Le benzylidène-4 méthyl-2 oxazolone 6 et le benzylidène hydantoïne 7 n'ont pu être hydrogénés à température ambiante et sous pression atmosphérique . Il n'y a pas eu d'empoisonnement du catalyseur car l'addition de l'acide αacétamido cinnamique 2 au cours des essais, entraîne l'hydrogénation de ce dernier. La non activation des composés 6 et 7 n'est pas due à une trop forte complexation du rhodium avec ceux-ci, sinon 2 ne serait pas hydrogéné en présence de 6 ou 7. Une étude cinétique détaillée de l'hydrogénation de 2 seul et en présence de 6 ou 7 permettrait de connaître le degré de complexation de ces derniers composés.

c) Rôle de la fonction énamide.

Les rendements optiques obtenus dans l'hydrogénation de l'acide α acétamido cinnamique 2 et de son amide 4 sont comparables. L'ester méthylique est réduit avec un rendement optique inférieur mais encore élevé (55%). Nous ne retrouvons pas ici le phénomène observé lors de l'hydrogénation de l'acide atropique et de ses dérivés à savoir que l'hydrogénation de l'ester insaturé conduit à un rendement optique nettement inférieur à celui de la réduction de l'acide éthylénique, les produits obtenus pouvant même être de configurations différentes. La présence de la fonction acide ne semble pas être ici absolument nécessaire pour l'obtention des rendements optiques élevés. Le mode de coordination du substrat peut n'être plus le même que dans le cas des simples acides éthyléniques. Cette hypothèse est en accord avec la constatation que les vitesses d'hydrogénation de 2, 3, 4, 5 sont élevées et nettement supérieures à celles des réductions des acides insaturés. Par exemple l'acide atropique qui est un éthylénique disubstitué est réduit 17 fois plus lentement que 2 qui est trisubstitué.

D'autre part il est important de noter que l'addition de triéthylamine ne modifie pas de façon sensible le rendement optique de l'hydrogénation.

Dans le premier chapitre, lors de l'hydrogénation de l'atropate de méthyle et de l'α acétamido acrylate de méthyle catalysée par les complexes du rhodium contenant des aminophosphines, nous avons déjà mis en évidence un renforcement de la stéréosélectivité provoquée par la présence de la fonction énamide. A partir des résultats obtenus ici nous pouvons avancer la même hypothèse, à savoir l'existence d'une coordination du groupement amide au rhodium.

d) L'hydrogénation de l'acide α-benzamido cinnamique 5 donne lieu à un rendement optique plus faible que pour la réaction de l'acide α-acétamido cinnamique 2 (65% au lieu de 73%). Les substrats précurseurs des acides aminés qui conviennent le mieux pour le système Rh-diop semblent être des acides α-acétamido acryliques β substitués.

e) Pour obtenir les acides aminés libres correspondants, il suffit d'hydrolyser en milieu acide les acides aminés N-acétylés obtenus par hydrogénation. Nous avons par exemple hydrolysé un échantillon de phénylanine (R) de 70% de pureté optique par chauffage dans HCl 1N aqueux pendant 10 heures. La phénylalanine obtenue a une pureté optique de 66,5%. Il est certain qu'une étude des conditions optimales d'hydrolyse permettrait de minimiser les racémisations partielles. Nous pouvons remarquer que de ce point de vue, les dérivés N-acétylés des amino-acides sont plus facilement hydrolysés que les dérivés N-benzoylés.

Avant d'envisager la généralisation à la synthèse asymétrique de différents autres acides aminés, il est utile d'étudier en détail l'hydrogénation de l'acide α-acétamido acrylique en vue de connaître les conditions optimales d'utilisation du système catalytique rhodium-diop.

2) Etude de l'hydrogénation de l'acide α-acétamido acrylique en présence du système Rh-(-)diop.

a) Comparaison avec le catalyseur de WILKINSON.

Afin de connaître l'efficacité de système Rh-diop, nous avons fait des études cinétiques de comparaison avec le système classique de WILKINSON $Rh(P\emptyset_3)_3Cl$. Les résultats sont rassemblés dans le tableau III.

T a b l e a u III

Hydrogénation catalytique de l'acide α-acétamido cinnamique2

$[Rh] = 3mM.l^{-1}$; Rapport 2/Rh = 100 ; Solvant = ØH - EtOH (1 : 2) 20ml, P_{H_2} = 1,1 atm ; t° ambiante.

Phosphine	Rapport P/Rh	Vitesse max. ml $H_2.mn^{-1}$	Temps de demie-hydrogénation (mn)
(-)diop	2,2 (a)	3,7	20
(-)diop	4,4 (b)	~0	-
$P\emptyset_3$	3 (c)	0,42 (e)	172
$P\emptyset_3$	2 (d)	0,43 (e)	176
D.P.E.	2	0	-
Diphosphine 11	2,2	0,31	210

(a) Rapport diop/Rh = 1,1

(b) Rapport diop/Rh = 2,2

(c) Catalyseur : $RhCl(P\emptyset_3)_3$

(d) Système catalytique $[RhCl(cyclooctène)_2]_2 + 4P(\emptyset_3)_3$

(e) La vitesse maximum est obtenue lorsque le degré de conversion est de 1/3.

Le système catalytique Rh-diop s'avère être plus efficace (vitesse 8,5 fois plus élevée) que le catalyseur de WILKINSON pour l'hydrogénation de l'acide-α-acétamido cinnamique.

Avec l'utilisation d'un rapport diphosphine/Rh supérieur à 2, l'activité catalytique du système est pratiquement nulle. Il s'est formé probablement le complexe $[Rh(diop)_2]^+Cl^-$ qui aurait le même comportement que $[Rh(DPE)_2]^+Cl^-$, déjà connu comme non doué de pouvoir catalytique (38) (DPE = bis(diphénylphosphino)éthane). Dans ces complexes, les deux molécules de diphosphine sont fortement liées au rhodium, empêchant la coordination simultanée de l'éthylénique et de l'hydrogène.

Dans le tableau III, figurent à titre de comparaison les résultats obtenus avec l'analogue ouvert de la diop, le bis(diphénylphosphino)-1,4 diméthoxy-2,3 butane 11 (décrit p 28). Il est intéressant de noter que le système Rh-(11) a une activité catalytique nettement inférieure au système Rh-diop. Il existe une certaine similitude entre la diphosphine 11 et la DPE dans la facilité de formation du complexe $[(diphosphine)_2Rh]Cl$: en milieu benzénique, même en présence d'un rapport diphosphine/Rh = 1, le complexe $[(diphosphine)_2Rh]Cl$ précipite, ce qui ne se produit pas avec la diop. L'activité catalytique semble ici liée à un équilibre entre les complexes du rhodium contenant soit une soit deux diphosphines.

b) Effets de solvant.

L'emploi du système éthanol-benzène est dû, à l'origine, à la nécessité de dissoudre à la fois le substrat et le complexe précurseur, l'éthanol servant à la dissolution de l'acide α-acétamido cinnamique alors que le benzène dissout le complexe $[Rh(éthylénique)_2Cl]_2$ (éthylénique = C_2H_4 ou cyclooctène).

Dans le tableau IV, sont indiqués les résultats obtenus en faisant varier le rapport éthanol/benzène.

T a b l e a u IV

Hydrogénation de l'acide α acétamido cinnamique

$[Rh] = 2,5mM\ l^{-1}$ diphosphine/Rh = 1,1 t° = ambiante $P_{H_2} = 1,1$ Atm

Rapport EtOH/ØH	Rapport Substrat/Rh	Rendement optique
1/9	60	73,1 ± 2,0%
1/0,5	100	73,6 ± 2,0%
1/0,2	30	72,9 ± 2,0%

De cette étude comparative, qui, à priori, n'est pas vraiment rigoureuse à cause de la non invariance du rapport substrat/Rh, nous pouvons noter que la variation des proportions respectives de benzène et d'éthanol ne semble pas avoir d'influence sur le rendement optique de la réaction.

Un net effet cinétique est cependant observé : l'hydrogénation dans un mélange à 10% d'éthanol se fait 20 fois plus lentement que dans un mélange à 60% d'éthanol. L'utilisation d'un mélange à forte proportion de benzène est défavorable aussi à cause de la faible solubilité de l'acide α-acétamido cinnamique dans le benzène qui ne permet pas l'hydrogénation avec un rapport substrat/rhodium élevé.

c) Variation du rapport substrat/Rh.

Pour des raisons de solubilité de l'acide α-acétamido cinnamique, quand on fait varier le rapport substrat/Rh entre des limites éloignées, il est difficile de maintenir constants les autres paramètres de la réaction. Nous pouvons néanmoins faire la comparaison entre les deux expériences suivantes, effectuées avec un rapport diphosphine/Rh = 1,1, à température ambiante et sous 1,1 atm d'hydrogène.

Expérience N°	Rapport substrat/Rh	Rendement optique
1	30 (a)	72,9 ± 2,0
2	540 (b)	72,8 ± 2,0

(a) $[Rh] = 2,5mM.\ l^{-1}$; EtOH/ØH = 5 - 1

(b) $[Rh] = 1,2mM.\ l^{-1}$; EtOH/ØH = 9 - 1

L'augmentation du rapport substrat/Rh nécessite soit une diminution de la concentration [Rh] du catalyseur, soit une augmentation de la concentration [A] du substrat. Les empoisonnements dûs aux impuretés éventuelles fixent une valeur minimum limite pour [Rh] et il est nécessaire d'agir sur l'augmentation de [A]. Une élévation de [A] qui modifie l'acidité du milieu, de même qu'un temps d'hydrogénation plus long augmentent le risque de destruction du cycle dioxolanne de la diphosphine. Nous avons vu que la (-)bis (diphénylphosphino)-1,2 diméthoxy-2,3 butane 11, qui constitue l'analogue ouvert de la diop,

conduit à un rendement optique de 5% seulement dans l'hydrogénation du même substrat. La destruction du cycle dioxolanne de la diop risque donc d'affaiblir le rendement optique. Cependant comme le système Rh-11 a une activité 12 fois plus faible que pour Rh-diop, la destruction du cycle dioxolanne se manifesterait surtout par une diminution de la vitesse.

Nous ne notons pas ici de changement significatif du rendement optique quand le rapport substrat/Rh passe de 30 à 540, la cinétique de l'hydrogénation restant pratiquement normale dans l'expérience faite avec le rapport 540. Le cycle dioxolanne ne semble pas être détruit dans les conditions opératoires utilisées pour ces deux expériences.

d) Influence de la température.

L'hydrogénation de l'acide α-acétamido cinnamique effectuée à 50°C a donné un rendement optique de 70 $\pm$ 2% (rapport substrat/Rh = 100) ; P_{H_2} = 1,1 Atm ; $[Rh]$ = 2,5mM. Si la vitesse initiale est plus grande que celle d'une hydrogénation à température ambiante ($\sim$ 24°C), elle devient beaucoup plus faible en fin de réaction ce qui laisse penser que le système catalytique a évolué de façon défavorable. Un essai préliminaire à t < 0°C n'a pas montré de variation importante du rendement optique.

e) Autres paramètres de la réaction.

Des études ont été faites par le laboratoire de recherches chimiques de base de l'I.F.P. (110) en vue d'examiner d'autres paramètres de la réaction : influence de la pression, pré-traitement du système catalytique, utilisation d'autres solvants. Des faits intéressants ont été observés ; par exemple, une augmentation de la pression d'hydrogène provoque une diminution du rendement

optique. D'autre part, l'hydrogénation avec un rapport substrat/Rh supérieur à 4000 est possible. Le rendement optique étant de l'ordre de 69-71%.

La modification des différents paramètres permet d'améliorer dans une certaine mesure le rendement optique de la réaction. Les conditions optimales pour l'obtention d'un bon rendement optique ayant été déterminées, il est encore possible d'améliorer la pureté optique du produit par simple recristallisation. C'est ainsi qu'en recristallisant dans l'éther 5g de N-acétyl phénylalanine (R) de pureté optique 72%, nous obtenons 3g de produit de pureté optique 89%.

B- GENERALISATION A LA SYNTHESE ASYMETRIQUE D'AUTRES AMINOACIDES.

Sur la base des résultats obtenus précédemment pour la synthèse de la phénylalanine, les précurseurs des aminoacides qui devraient fournir les meilleurs résultats avec le système rhodium-diop seraient des acides α-acétamido acryliques β-substitués.

La préparation de ces composés est effectuée selon différentes méthodes :

- Les acides α-acylamino acryliques sont préparés à partir de l'acide pyruvique et des amides (111) suivant la réaction :

$$CH_3COCOOH + RCONH_2 \longrightarrow CH_2 = C\begin{matrix}\diagup\ COOH \\ \diagdown\ NHCOR\end{matrix} + H_2O \quad (R = CH_3,\ CH_2\emptyset)$$

- D'une façon plus générale, la méthode d'ERLENMEYER (102,103), déjà décrite pécédemment pour les acides α-acylamino cinnamiques peut être appliquée à la préparation des acides α-acylamino acryliques β substitués :

$$RCHO + R'CONH\text{-}CH_2COOH \xrightarrow[-\ 2\ H_2O]{} R - CH = C(N=C(R')O) - C(=O)O$$

$$\xrightarrow{H_2O} R - CH = C\begin{matrix}\diagup\ COOH \\ \diagdown\ NHCOR'\end{matrix}$$

12

Cependant cette méthode n'est commode que pour la préparation des acides α-acylamino acryliques substitués en β par un groupement R aromatique (R' pouvant être CH_3 ou $\emptyset$)

Quand R est un radical aliphatique, la réaction n'est possible que par l'utilisation de l'acide hippurique Ø-CONHCH$_2$COOH (R' = Ø), la N-acétylglycine CH$_3$-CONHCH$_2$COOH (R' = Ø) ne donnant pas de réaction.

Une isomérie cis-trans pouvant exister dans les éthyléniques 12, il est utile de connaitre la stéréochimie de ces composés. Différentes études concernant la structure de l'acide α-benzamidocinnamique ou de l'azlactone correspondante ont été effectuées ; elles se basent soit sur l'utilisation de benzaldéhyde marquée au tritium (112) soit sur la comparaison des benzylidène azlactones obtenues par différentes méthodes (113,114). Ces recherches ont montré que l'acide α-benzamido cinnamique (Z), thermodynamiquement le plus stable, se forme au cours de la préparation par la méthode d'ERLENMEYER. Nous pouvons supposer que la même géométrie se retrouve dans les autres acides α-acylamino acryliques β-substitués préparés par la même méthode, bien que peu d'études stéréochimiques (115,116) aient été faites sur ces composés.

Nous avons préparé les précurseurs insaturés N-acétylés 12 des aminoacides suivants : alanine, tyrosine, méthylènedioxy-3,4 phénylalanine, méthoxy-3 acétoxy-4 phénylalanine.

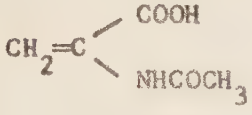
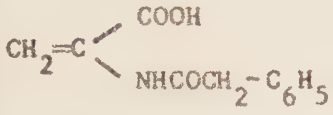
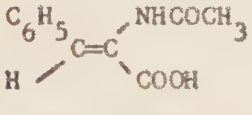
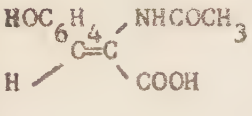
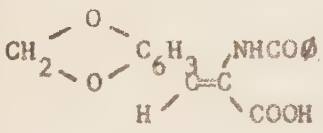
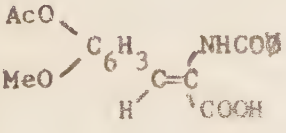
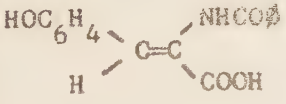
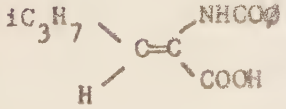
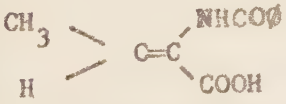
Les précurseurs de la tyrosine, de la leucine et de la valine N-benzoylées ont été également préparés.

Les résultats concernant l'hydrogénation de ces différents composés, en présence du système Rh-(-)diop, sont rassemblés dans le tableau IV.

T a b l e a u IV

Hydrogénation des acides α acylamino acryliques β substitués catalysée par le système Rh-(-)diop.

$[Rh] = 3mM.l^{-1}$ P/Rh = 1,1 (a) P_{H_2} = 1,1atm t° = ambiante.

Substrat et rapport substrat/Rh	Produit obtenu et rendement chimique	$[\alpha]D$ du produit et Rdt optique (b)
 150	N-acétyl alanine (R) 96%	+ 46,8°(H_2O) 73%
 30	N-phénylacétyl alanine (R) 96%	+ 21,8°(MeOH) 68,5%
 540	N-acétyl phénylalanine (R) 95%	- 37,7°(H_2O) 72%
 100	N-acétyl tyrosine 92% (R)	- 38,9°(H_2O) 80%
 50	N-acétyl méthylènedioxy - 3,4 phénylalanine (R) 87%	- 42,2°(EtOH) 79%
 100	N-acétyl méthoxy-3 acétoxy -4 phénylalanine (R) 90%	- 22,0° (acétone) 84%
 80	N-benzoyl tyrosine (R) 90%	- 12,2° (NaOHO,3N) 62%
 75	N-benzoyl leucine (R) 98%	- 2,37°(EtOH) 22%
	Pas d'hydrogénation	

Notes (a), (b), voir page suivante.

(a) le système catalytique est généré à partir de $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ + 2,2(-)diop

(b) les rendements optiques sont calculés en se basant sur les valeurs suivantes des produits optiquement purs :

N-acétyl alanine (R) $[\alpha]_D$ = + 66,5° (c = 2 H_2O) (117)

N-acétyl tyrosine (R) $[\alpha]_D$ = + 48,3° (H_2O) (118)

N-acétyl méthylènedioxy-3,4 phénylalanine (R) $[\alpha]_D^{18}$ = - 53,4° (c = 1,8 EtOH) (119)

N-benzoyl tyrosine (R) $[\alpha]_D^{20}$ = - 19,6° (c = 8 NaOH 0,4N) (120)

N-benzoyl leucine (R) $[\alpha]_D^{20}$ = - 10,8° (c = 2,5 EtOH) (121)

L'acide α-benzamido β,β'-diméthyl acrylique n'est pas réduit à la température ambiante et sous pression normale d'hydrogène. Ce phénomène apparaît normal du fait que ce substrat est un éthylénique tétrasubstitué. A part la réduction du diméthyl-2,3 butène-2 (19b), aucune hydrogénation d'éthylénique tétrasubstitué en présence de $RhCl(PPh_3)_3$ n'est connue.

Les aminoacides N-acylés préparés en utilisant le système Rh-(-)diop sont de configuration R c'est à dire qu'ils appartiennent à la série D. En ayant recours au système Rh-(+)diop on a donc accès aux acides aminés de la série naturelle S (le (+)diop est lui-même synthétisé à partir de l'acide tartrique D(-)).

Tous les dérivés N-acétylés des aminoacides sont obtenus avec des rendements optiques supérieurs à 70%. Il est intéressant de constater que la N-acétyl alanine est préparée avec une pureté optique (73%) du même ordre que celle de la N-acétyl phénylalanine. La présence de substituants sur les phényles des substrats augmente cependant le rendement optique comme le montre les résultats obtenus avec la tyrosine (80%), la méthylènedioxy-3,4 phénylalanine (79%) et la méthoxy-3 acétoxy-4 phénylalanine (84% environ). Les deux derniers composés fournissent après hydrolyse la dopa . Rappelons le grand intérêt thérapeutique de la dopa (S) qui est employée dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Pour déterminer le pouvoir rotatoire maximum de la N-acétyl méthoxy-3 acétoxy-4 phénylalanine 13, non décrit dans la littérature, nous avons recristallisé plusieurs fois le produit obtenu après hydrogénation ($[\alpha]_D^{22} = -34,94°$ (c = 1 MeOH) ; $[\alpha]_D^{22} = -22,0°$ (c = 1 acétone)). Le pouvoir rotatoire maximum atteint a été : $[\alpha]_D^{22} = -40,2 \pm 0,8°$ (c = 1 MeOH) ; $[\alpha]_D^{22} = -26 \pm 0,5°$ (c = 1 acétone)*.

En se basant sur cette dernière valeur, le rendement optique de la préparation de la N-acétyl méthoxy-3 acétoxy-4 phénylalanine en présence du système Rh-(-)diop est de 84 ± 4%. Ce résultat se rapproche beaucoup de celui obtenu, tout récemment, par KNOWLES et son équipe (30c). Ceux-ci, par utilisation d'un catalyseur au rhodium contenant l'orthoanisylcyclohexylméthylphosphine chirale ont pu préparer 13 avec un rendement optique de 88%.

La comparaison des puretés optiques de la N-benzoyl tyrosine (62%) et de la N-acétyl tyrosine (80%) obtenues confirme la remarque faite lors de l'hydrogénation des différents précurseurs de la phénylalanine à savoir que le précurseur benzoylaminé donne de moins bons résultats que l'éthylénique acétylaminé. De même l'hydrogénation de l'acide α-benzamido β-isopropyl acrylique fournit la N-benzoyl leucine d'une pureté optique de 22% seulement.

---

*La détermination du pouvoir rotatoire maximum pourrait être réalisée aussi par la méthode microcalorimétrique de Fouquey et Jacques (122, 123), à condition qu'il y ait absence de décomposition du produit lors de la fusion.

Après recristallisations répétées jusqu'à pouvoir rotatoire maximum constant, KNOWLES (communication personnelle) trouve : $[\alpha]_D^{20} = 40,8 \pm 0,2°$ (c = 1 MeOH) pour la N-acétyl méthoxy-3 acétoxy-4 phénylalanine $[\alpha]_D^{20} = 47 \pm 0,2°$ (c = 1 MeOH à 95%) pour la N-acétyl phénylalanine.

Par contre l'hydrogénation de l'acide α-phénylacétamido acrylique se fait avec un rendement optique du même ordre que la réduction de l'acide α-acétamido acrylique, l'alanine obtenue par hydrolyse du pro duit N-phénylacétylé ayant une pureté optique de 68,5% (le pouvoir rotatoire de la N-phénylacétylalanine n'est pas connu).

C) EFFETS DES MODIFICATIONS APPORTEES A LA DIPHOSPHINE.

Il est possible de changer la stéréosélectivité du catalyseur en effectuant de légères modifications sur la diphosphine. Nous avons ainsi procédé à la préparation de diphosphines ayant la structure de base de la "diop" mais comportant des substituants sur les phényles.

Comme pour la "diop", les différentes diphosphines sont préparées par réaction du ditosyl-1,4 O-isopropylidène threitol 14 sur $P\,Ar_2^-M^+$ selon la réaction :

14 (M = Li, Na, K)

$PAr_2^-M^+$ peut être préparé par différentes méthodes :

a) à partir de $PAr_2Cl + 2M \rightarrow PAr_2^-M^+ + 2\ MCl$ (M = Na, K)

Seul $P\emptyset_2\ Cl$ est commercial ; la préparation des diarylchloro phosphines s'effectue en plusieurs étapes (124) :

$PCl_3 + 2\ Et_2NH \rightarrow PCl_2NEt_2 + NEt_2,HCl$

$PCl_2\ NEt_2 + 2\ ArMgCl \rightarrow PAr_2NEt_2 + 2\ MgCl_2$

$PAr_2NEt_2 + 4\ HCl \rightarrow PAr_2Cl + HNEt_2$

En faisant réagir directement la magnésien sur PCl_3, on n'obtient en pratique que la triarylphosphine (réaction β), même avec un défaut de magnésien :

$PX_3 + 2Ar\ MgX \rightarrow PAr_2X + 2MgX_2$ (α) (X = Cl, Br)

$PX_3 + 3Ar\ MgX \rightarrow PAr_3 + 3MgX_2$ (β)

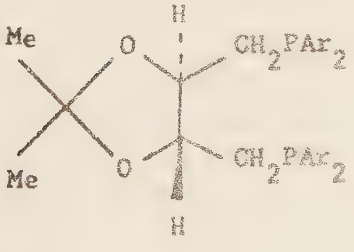
VOSKUIL et ARENS (125) ont pu réussir à préparer des dialcoylchlorophosphines en faisant réagir les alcoylchloromagnésiens sur PCl_3 à basse température (-40°C) (réaction 1), mais la préparation ne réussit que pour des groupements alcoyles encombrées (isopropyle, tertiobutyle). Par réaction directe des magnésiens sur un trihalogénure de phosphore à -30°C, nous avons pu préparer la di(tolyl-2)chlorophosphine et la bis(diméthyl-2,5 phényl) bromophosphine. Cependant la di(tolyl-3)chlorophosphine et la di(tolyl-4) chlorophosphine n'ont pû être préparées par cette méthode, les produits obtenus étant ici des triaryl phosphines.

b) A partir des PAr_3. Les triarylphosphines, obtenus selon la réaction (2) citée précédemment, peuvent subir des coupures hétérolytiques en présence du lithium (126).

$$PAr_3 + 2Li \rightarrow PAr_2^-Li^+ + ArLi$$

Il est important d'éviter la réaction de ArLi avec le ditosylate. Pour cela, nous avons utilisé le procédé d'AGUIAR (126) qui consiste à éliminer préalablement ArLi par réaction sélective du lithien avec le chlorure de tertiobutyle.

En utilisant les méthodes a) ou b) pour la génération de $PAr_2^-H^+$, nous avons pu préparer les diphosphines suivantes :



Ar	Abréviation de la diphosphine
	(Me-2)diop
	(Me-3)diop
	(Me-2,5)diop

Les deux premières phosphines sont des liquides visqueux qui peuvent être purifiés par chromatographie suivant les conditions générales mises au point par LAMOTTE (127). La dernière diphosphine est un solide cristallisé F = 122°C.

Afin de faire des comparaisons de vitesse et de stéréosélectivité, nous avons essayé les différentes diphosphines préparées dans l'hydrogénation d'un même substrat, l'acide α-acétamido cinnamique. Les résultats sont indiqués dans le tableau V.

Tableau V

Hydrogénation de l'acide α-acétamido cinnamique en N-acétyl phénylalanine

$[Rh] = 3mM.\ l^{-1}$ Rapport diphosphine/Rh = 1,1 (a) t° = ambiante

$P_{H_2} = 1,1$ atm substrat/Rh = 100 solvant C_6H_6 - EtOH abs. (1 : 2)

Phosphine	Rendement optique et configuration absolue	Vitesse relative
diop	72% R	1
(Me-2)diop	24% R	0,025
(Me-3)diop	78% R	5
(diMe-2,5)diop	39% R	0,094

(a) Le système catalytique est généré à partir de $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ + 2,2 diphosphine.

La N-acétyl phénylalanine est obtenue dans tous les cas avec la configuration R.

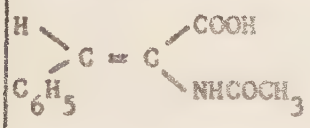
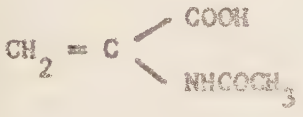
La meilleure diphosphine est la "Me-3 diop" qui donne 78% de rendement optique.

Du point de vue cinétique, l'effet électronique donneur des substituants sur les phényles n'explique pas les différences de vitesse observées. Nous constatons que plus la vitesse d'hydrogénation est grande, plus importante est la stéréosélectivité obtenue. Par ailleurs, la "Me-2,5 diop" conduit à un rendement optique et une vitesse supérieure à celle fournie par la "Me-2 diop", pourtant stériquement plus petite. Ce fait témoigne de la complexité des phénomènes d'interaction substrat-catalyseur. Nous devons noter que le complexe métallique constitue un support de réaction sur lequel se fixent à la fois les réactifs et l'agent inducteur (diphosphine). La forme du site réactionnel n'est pas fixe mais peut se modifier en fonction de l'encombrement des différents composés mis en présence. Une bonne complémentarité stérique des différents réactifs sur le site réactionnel a pour conséquence d'une part le déroulement facile de la réaction, d'autre part l'obtention d'une stéréosélectivité élevée. Le phénomène observé ici présente une certaine analogie avec les réactions enzymatiques qui sont à la fois rapides et fortement stéréosélectives.

Pour comparer de façon plus détaillée les différentes diphosphines, nous avons étudié l'hydrogénation d'autres substrats ; les résultats donnant la comparaison entre les systèmes Rh-(diop) et Rh-(diMe-2,5 diop) sont rapportés dans le tableau VI.

t a b l e a u VI

Rendements obtenus dans les hydrogénations catalysés par Rh-(-)diop et Rh-(-)(diMe-2,5 diop).

Substrat	Rh-diop Rendement optique et configuration absolue	Rh-(diMe-2,5 diop) Rendement optique et configuration absolue
	72% (R)	39% (R)
	73% (R)	18,5% (R)
	24% (R)	12% (R)

Dans tous les cas, le système Rh-(diMe-1,5 diop) conduit à des rendements optiques inférieurs à ceux obtenus avec Rh-(diop), ils sont environ deux fois plus faibles pour les acides α acétamido cinnamique et β méthylcinnamique et quatre fois plus faibles pour l'acide α acétamido acrylique.

Par ailleurs, comme le système Rh-(Me 3 diop) conduit au meilleur rendement optique (78%) dans l'hydrogénation de l'acide α acétamido cinnamique, nous l'avons essayé dans l'hydrogénation de l'acide méthoxy-3 acétoxy-4 acétamido cinnamique, la N-acétyl méthoxy-3 acétoxy-4 phénylalanine (R) obtenue a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{22} = -23,6°$ (c = 1

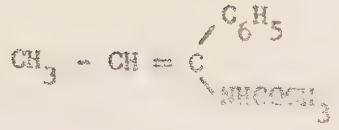
acétone), $[\alpha]_D^{22} = -36,68°$ (c = 1 MeOH). Le rendement optique, calculé en prenant comme pouvoir rotatoire maximum $[\alpha]_D^{22} = -41°$ (c = 1 MeOH), s'élève à 89 ± 4%. Le résultat est pratiquement identique à celui obtenu par Knowles (30c), il représente la synthèse asymétrique la plus efficace obtenue jusqu'ici à l'aide de complexes où les phosphines chirales ne sont pas asymétriques au niveau des atomes de phosphore.

D - MECANISME DE CATALYSE.

1) Rôle de la fonction énamide.

L'étude détaillée de l'hydrogénation des différents précurseurs de la phénylalanine, nous a amené à émettre l'hypothèse d'une chélatation du substrat insaturé au rhodium par la double liaison énamidique et par le carbonyle de la fonction amide, le groupement acide carboxylique n'intervenant pas dans la complexation. Par ailleurs, l'hydrogénation des acides α-acylamino acryliques β substitués conduit à des rendement optiques en général supérieurs à ceux obtenus lors de la réduction des acides éthyléniques simples, ceci constitue un indice supplémentaire en faveur de la complexation de la fonction amide.

Des complexes du rhodium avec les amides sont connus (15, 129) et des catalyseurs contenant des amides optiquement actifs ont été même employés en synthèse asymétrique [119]. Pour être certain de l'intervention de la fonction amide dans la chélatation du substrat insaturé, nous avons voulu essayer l'hydrogénation d'un composé ne contenant que la fonction énamide à l'exclusion de tout autre fonction ; dans l'éventualité d'une participation de la fonction amide, la probabilité d'obtenir un rendement optique appréciable doit être grande, nous avons alors étudié l'hydrogénation de l'énamide 15.



15

Cet énamide préparé par acétylation de l'iminomagnésien correspondant (128) est constitué en fait d'un mélange des deux isomères cis et trans. Par examen en R.M.N. en présence de $(dipivaloyl)_3Eu$, nous pouvons déterminer la proportion des isomères qui est ici de 63%Z/37% E (le méthyle allylique de l'isomère Z est supposé avoir une plus grande variation de déplacement chimique $\Delta\delta$).

L'hydrogénation de 15 conduit à la N-acétyl α phényl propylamine de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = -114°$ (MeOH) correspondant à un rendement optique de 78% et à une configuration absolue S (130). Il est possible que les énamides isomères 15 E et Z soient hydrogénés avec des stéréosélectivités différentes, le résultat obtenu ici étant la somme algébrique des résultats de chacun des isomères. Deux conséquences en découlent : le rendement optique élevé (78%) ne peut être concevable que si le sens de l'induction asymétrique est le même que pour les deux isomères. De plus pour l'un des isomères, le rendement optique devrait dépasser 78% impliquant donc un processus très stéréosélectif.

2) LES ESPECES CATALYTIQUES.

Les chélatations simultanées de l'énamide et de la diphosphine supposent la formation d'un complexe hydrido intermédiaire ayant l'une des deux formules suivantes : [P-P(énamide)RhHCl] 15 ou [P-P(énamide)RhH_2]$^+Cl^-$ 17. Aucun exemple de complexe du rhodium ayant une formule analogue à 16 n'est trouvé dans la littérature. Par contre 17 comporte une grande analogie de structure avec le complexe catalytique $[(P\phi_3)_2(CH_3CN)_2RhH_2]^+$ 18 décrit par CSBUCHN et son équipe (17). Formellement ces complexes cationiques 17 et 18 sont des systèmes à 18 électrons dans lesquels le rhodium est à l'état d'oxydation III.

Alors que les complexes neutres du rhodium sont étudiés depuis une dizaine d'années environ, ce n'est seulement depuis 1969 que l'attention s'est portée sur les complexes cationiques du rhodium (17). Ce type de complexes fait actuellement l'objet d'études de la part de nombreuses équipes (131 à 137). Certains de ces complexes cationiques sont connus pour leur activité catalytique dans l'hydrogénation des éthyléniques et des cétones, tel est le cas de $[(P\phi_3)_2(CH_3CN)_2RhH_2]^+$ (17,112).

Si nous examinons les différents résultats publiés dans la littérature, nous pouvons déduire les règles suivantes :

Les complexes cationiques du rhodium sont en général générés en milieu polaire, par exemple dans un solvant nucléophile. Dans la formation d'un complexe plan carré cationique à $16e^-$, la présence d'un coordinat chélatant semble être utile, alors que la génération d'un complexe octaédrique cationique à $18e^-$ n'exige pas cette condition. La préparation de $[(P\phi_3)_2(CH_3CN)_2RhH_2]^+$ à partir de $[Rh(cyclooctène)Cl]_2$ illustre ces règles :

$$[Rh(cyclooctadiene)Cl]_2 \xrightarrow{2\ P\emptyset_3 + ClO_4^-} [Rh(cyclooctadiene)(P\emptyset_3)_2]^+ ClO_4^-$$

$$[Rh(cyclooctadiene)(P\emptyset_3)_2]^+ \xrightarrow[CH_3CN]{H_2} [(P\emptyset_3)_2(CH_3\ CN)_2\ Rh\ H_2]^+$$

HAINES (131) a pu mettre en évidence en milieu alcoolique, l'existence de l'équilibre (3), alors que cet équilibre n'existe pas dans d'autres solvants $P\emptyset_3 + [(P\emptyset_3)Rh(cyclooctadiene)Cl] \rightleftarrows (cyclooctadiene)Rh(P\emptyset_3)_2^+ + Cl^-$ (3).

En milieu benzénique, le complexe formé à partir de $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ et de la "diop" est en principe neutre (comme dans le catalyseur de WILKINSON classique) et de type Rh(P-P)S Cl (S = solvant). Mais en présence d'alcool, il y a probablement un équilibre analogue à celui observé par HAINES :

$(P-P)S\ RhCl + S \rightleftarrows [(P-P)S_2Rh]^+ + Cl^-$ (4).

Nous avons pu ainsi isoler un complexe catalytique 19 dépourvu de chlore, par addition de $B\emptyset_4^-$ à une solution méthanolique de [Rh(cyclooctadiene)Cl] + 2 diop.

Ce complexe, que nous supposons de formule $Rh(diop)B\emptyset_4$,MeOH, est stable à l'air et donne les mêmes résultats en catalyse asymétrique que le complexe préparé in situ.

La présence d'un substrat chélatant comme l'énamide permettrait le déplacement de l'équilibre (4) vers la formation de $[(P-P)(énamide)Rh]^+Cl^-$, et on obtiendrait $[(P-P)(énamide)Rh\ H_2]^+Cl^-$ en présence d'hydrogène.

Nous pouvons remarquer que quel que soit le type de complexes mis en jeu, neutre ou cationique, le cycle de catalyse fait toujours intervenir le passage réversible d'un complexe du rhodium III à $16e^-$ à un complexe du rhodium I à $18e^-$. Il est à noter que dans le cycle de catalyse, l'énamide,

par son effet de chélatation, devrait déplacer facilement l'amide saturé obtenu, ne lui laissant pas de rôle d'induction directe à jouer dans la synthèse asymétrique. Ceci est vérifié par le fait que les expériences avec différents rapports substrat/Rh conduisent au même rendement optique ; d'autre part (110), celui-ci ne semble pas varier avec le degré de conversion de la réaction.

Toutes les observations faites précédemment sur les espèces catalytiques peuvent être récapitulées de la manière suivante :

L'addition de phosphine à un complexe $[Rh(\text{éthylénique})_2Cl]_2$ donne, dans un solvant non polaire, des espèces catalytiques neutres. Nous nous trouvons alors dans le cas du catalyseur de WILKINSON classique. Par contre en milieu polaire (alcoolique par exemple), un équilibre entre les espèces neutres et les espèces cationiques peut exister. La présence d'un coordinat chélatant à $4e^-$ (énamide, diène ou diphosphine) déplace l'équilibre en faveur des espèces cationiques et la catalyse se fera par l'intermédiaire de ces espèces, suivant un schéma analogue du point de vue formalisme électronique et configurationnel au schéma de WILKINSON.

Dans l'hydrogénation des acides α-acétamido acryliques et des énamides étudiées ici, nous postulons donc l'intervention des complexes cationiques. Cette proposition est aussi avancée par KNOWLES (30c) qui, en utilisant un complexe cationique $[Rh(\text{cyclooctadiene})(\text{phosphine}^*)_2]^+$ ou un système généré par voie classique, obtient des résultats identiques dans les deux cas. Notons que dans le cas de l'hydrogénation des acides éthyléniques examinée dans le chapitre précédent, les complexes intermédiaires proposés quoique ne contenant plus de coordinat chlore, sont néanmoins de type neutre.

CONCLUSION.

Le système Rh-diop constitue un très bon catalyseur pour l'hydrogénation asymétrique de la classe de composés constituée par les acides αacryliques β substituées. Les acides aminés obtenus par cette méthode sont de pureté optique élevée.

Le catalyseur Rh-diop se révèle être d'une grande fidélité dans les résultats, le rendement optique variant peu avec les paramètres (concentration, solvant) de la réaction ; ce système est donc très différent des catalyseurs hétérogènes comme le nickel de RANEY imprégné d'agents optiquement actifs qui conduisent souvent à des résultats peu reproductibles (5).

Comme nous l'avons vu, il est possible de modifier la diphosphine diop pour accéder à des résultats encore meilleurs, du double point de vue stéréosélectivité et vitesse, la stéréosélectivité variant ici dans le même sens que la vitesse. Le système Rh-diphosphine chirale ressemble ainsi aux systèmes enzymatiques où grande réactivité des substrats est associée à stéréosélectivité élevée.

CONCLUSION GENERALE

Dans le présent travail, nous avons d'abord, au cours de la catalyse d'hydrogénation par les complexes du rhodium contenant des aminophosphines, mis en évidence l'importance des fonctions présentes sur l'éthylénique dans l'interaction substrat-catalyseur.

Nous avons introduit l'utilisation d'une nouvelle classe de coordinat bidenté chiral. Cette classe, dont le type est la "diop", est caractérisée par une chaîne hydrocarbonée asymétrique, plus ou moins rigidifiée, placée entre deux groupements phosphino donneurs. Ce modèle est susceptible de modifications graduées de structures, les modifications pouvant se situer au niveau des substituants des phosphores ou bien au niveau de la chaîne reliant les deux phosphores. Ainsi les deux groupements hydroxyles protégés de la "diop" pourraient être bloqués par d'autres aldéhydes ou cétones ou même par les fonctions carbonyles d'un polymère.

Les diphosphines préparées pourraient servir de coordinats chélatants chiraux pour divers complexes et avoir par exemple des utilisations dans les catalyses d'hydroformylation, d'hydrosilylation, de réduction de cétones, de dimérisation.

Nous avons utilisé ici les complexes du rhodium contenant la "diop" ou ses dérivés dans la synthèse des acides optiquement actifs. Ces complexes catalytiques sont particulièrement remarquables dans l'hydrogénation des acides α acylamino acrylique β substitués. Les acides aminés obtenus par cette méthode sont de pureté optique élevée. La stéréosélectivité de nos catalyseurs, pouvant atteindre 90%, sont du même ordre que celle des systèmes contenant des phosphines asymétriques au phosphore, composés beaucoup plus difficiles

à préparer. Cette stéréosélectivité du système rhodium-diop jointe à une activité catalytique très grande, nettement supérieure à celle de $RhCl(P\phi_3)_3$, vis-à-vis de l'hydrogénation des acides α-acylamino acryliques substitués, constitue un atout majeur dans la synthèse asymétrique des acides aminés.

D'après l'observation des faits et résultats trouvés, nous avons proposé différentes possibilités d'évolution d'un système catalytique de WILKINSON classique suivant la nature du solvant et des substrats en présence. Nous avons postulé l'intervention des espèces cationiques à la place des complexes neutres dans le cas de l'hydrogénation, en milieu alcoolique, des énamides et des acides α-acétamido acryliques. Pour chaque classe de substrats polyfonctionnels, un mode d'interaction possible substrat-catalyseur a été proposé.

La chélatation des énamides et le rendement optique élevé obtenu dans l'hydrogénation du phényl-1 acétamido-1 propène permettent de prévoir que le système Rh-diop sera d'une grande utilité dans la synthèse des amines optiquement actifs.

Si dans la majeure partie de ce travail, nous avons utilisé des systèmes catalytiques générés in situ, néanmoins nous avons montré sur un exemple que des complexes catalytiques stables à l'air peuvent être isolés. L'étude (R.M.N., rayons X, etc. ...) de ces complexes sera intéressante car elle permettra de préciser les modèles d'induction et le mécanisme de catalyse.

PARTIE EXPERIMENTALE

APPAREILLAGES ET PROCEDURES GENERALES.

Les mesures de pouvoir rotatoire ont été effectuées, dans une cuve thermostatée de 1dm, sur un polarimètre automatique Perkin-Elmer 141. Les concentrations sont indiquées en g. par 100ml de solution.

Les spectres R.M.N. ont été enregistrés sur des appareils Jeolco 60Mc et 100Mc. Les déplacements chimiques δ exprimés en ppm, sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les conventions sont les suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet. Les constantes de couplage J sont exprimés en cps.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer modèle 257.

Les points de fusion ont été déterminés avec un microscope à platine chauffant Riechert.

Les hydrogénations ont été effectuées avec un appareillage classique comprenant une cellule de réaction reliée à une burette d'hydrogène maintenu à une pression de $1,1 \pm 0,05$ atm grâce à un vase communicant contenant du phtalate de dibutyle. La cellule est munie d'un bouchon à sérum permettant l'injection de liquide au moyen d'une seringue. L'agitation magnétique utilisée est suffisamment forte pour ne pas limiter la vitesse d'hydrogénation.

Le système catalytique est généré à l'abri de toute trace d'air dans un ballon muni de bouchon à sérum. Une entrée de gaz fermée par un robinet permet la purge (vide - gaz inerte) du ballon. L'addition de produit solide peut être effectuée au moyen d'une capsule déposée sur un col horizontal du ballon.

Le gaz inerte utilisé est l'argon, de pureté ≥ 99,995% (qualité U - Air Liquide).

Les seringues (Becton & Dickinson) employées pour le prélèvement de liquides sont munies de verrou de sureté permettant d'éviter tout contact des produits avec l'air.

Solvants pour l'hydrogénation : l'éthanol absolu est distillé sur sodium - phtalate de diéthyle et conservé sous argon. Le benzène (produit Merck, pour analyses) est débarrassé des péroxydes par passage sur colonne d'alumine basique puis distillé sur NaH. Il est ensuite conservé sous argon. Les prélèvements de solvants sont effectués par seringue.

Solvants pour les synthèses des phosphines : le dioxanne et le T.H.F. sont passés sur colonne d'alumine basique puis distillés respectivement sur Na et sur NaH.

Complexes éthyléniques précurseurs :

$[Rh(éthylène)_2Cl]_2$ (138), [Rh(cyclooctadiène)Cl] (76) sont préparés d'après les références citées. $[Rh(éthylène)_2Cl]_2$ est conservé sous argon vers 0 à 5°C. La préparation de $[Rh(cyclooctène)_2Cl]_2$ (139,140) est effectuée selon la méthode modifiée suivante :
une solution de 0,5g de $RhCl_3$, 3 H_2O et 650mg de cyclooctène dans 10ml d'éthanol est conservée sans agitation sous argon vers 30-37°C pendant 4-6 jours. Les cristaux oranges formés sont filtrés, lavés avec de l'éthanol. Après séchage, ils sont conservés sous argon. Rdt = 51% (350mg).

Analyse $C_{16}H_{28}Cl_2Rh$: Cal.% : C 53,57 H 7,87
Tr. : 53,40 7,81

C H A P I T R E I

Les phosphines sont préparées sous atmosphère d'azote. Seules les étapes de filtration sont effectuées à l'air libre.

Phénylaminochlorophosphines :

Elles sont préparées suivant la méthode d'EWART et Coll. (39).

Dans une expérience type, à une solution de $C_6H_5PCl_2$ (0,25M dans 500ml d'éther anhydre) refroidie vers -30°C et soumise à une forte agitation, on ajoute goutte à goutte une solution de pipéridine (0,50M dans 50ml d'éther anhydre). Après la fin de l'addition, on maintient l'agitation et la basse température pendant une heure supplémentaire puis laisse reposer à la température ambiante pendant une nuit. Le précipité de chlorhydrate est ensuite filtré et lavé à l'éther. Le filtrat et l'éther de lavage sont rassemblés puis concentrés. La phényldiéthylaminochlorophosphine recueillie est distillée sous vide. $Eb_{0,07}$ = 84-86°C (Rdt = 60%).

Dans le cas des autres phénylaminochlorophosphines, un refroidissement moins puissant (-5°,0°C) est utilisé lors de l'addition de l'amine.

Phénylmorpholinochlorophosphine $Eb_{0,15}$ = 110-114° (Rdt = 60%)
Phényl(désoxyéphédrino-S)chlorophosphine $Eb_{0,10}$ = 160° (Rdt = 10%)
Analyse $C_{16}H_{19}NPCl$: Cal. % : P = 10,63 Cl = 12,18
Tr. : 10,31 11,95

Phényl(diéthylamino) (désoxyéphédrino-S)phosphine

A une solution de 35g de désoxyéphédrine S dans 500ml d'ether anhydre, refroidie vers (-5°,0°C), on ajoute goutte à goutte une solution de phényldiéthylaminochlorophosphine (20g dans 50ml d'ether) tout en maintenant une forte agitation mécanique. Les temps de réaction et le traitement sont les mêmes que pour la préparation des phénylaminochlorophosphines. $Eb_{0,02}$ = 149-153°.

$[\alpha]_D^{22}$ = + 22,1° (C = 4,7 C_6H_6)

Analyse $C_{20}H_{29}N_2P$: Cal. % : C = 73,20 H = 8,84 N = 8,53 P = 9,45
Tr. : C = 73,20 8,74 8,46 9,19

Par la même méthode est préparée la phénylpipéridino(désoxyéphédrino-S) phosphine. $Eb_{0,05} = 128\text{-}133°$

$[\alpha]_D^{22} = + 52,3°$ (C = 6,05 C_6H_6)

Analyse $C_{21}H_{29}N_2P$: Cal. % : C = 74,10 H = 8,53 N = 8,23 P = 9,12
Tr. : 74,19 8,69 8,38 9,08

Diphénylaminophosphines.

A une solution d'amine (1/20M dans 270ml de C_6H_6) refroidie vers + 5°C et soumise à une forte agitation, on ajoute goutte à goutte une solution de diphénylchlorophosphine (1/40M dans 30ml de C_6H_6). Les temps de réaction et le traitement sont les mêmes que pour la préparation des phénylaminochlorophosphines.

Diphényl (phényl-1 éthylamino-S)phosphine : $Eb_{0,02} = 187°$.

$[\alpha]_D^{23} = - 5,1°$ (C = 7 C_6H_6)

Analyse $C_{20}H_{20}NP$: Cal. % : C = 78,78 H = 6,56
Tr. : 78,75 6,47

Diphényl(désoxyéphédrino-S)phosphine : $Eb_{0,40} = 175°$.

$[\alpha]_D^{22} = + 56,4°$ (C = 8,6 C_6H_6)

Analyse $C_{22}H_{24}NP$: Cal. % : C = 27,25 H = 7,21 N = 4,21 P = 9,31
Tr. 78,61 7,08 4,10 9,31

Substrats éthyléniques utilisés

L'éthyl-2 hexène-1 (produit Fluka) est passé sur alumine basique puis distillé avant emploi.

Les phényl-2 butène-1 ol-4 15, phényl-3 butène-2 ol-1 15b et les acétates correspondants 16 et 16b sont préparés par la méthode de PRINS (141).

L'α-acétoxy styrène est obtenu par transestérification de l'acétophénone au moyen de l'acétate d'isopropényle (68). $Eb_9 = 100°$.

Les esters méthylique et éthylique de l'acide β-méthyl cinnamique sont préparés selon (142,143).

α-acétamido acrylate de méthyle.

Une suspension de 1g (8mM) d'acide α-acétamido acrylique dans 10ml d'acétonitrile + 50ml d'éther est traitée par une solution de diazométhane (8mM). L'excès d'acide α-acétamido acrylique est filtré. Le filtrat est évaporé à sec puis distillé sous vide au four à boules en présence d'environ 100mg d'hydroquinone. Le produit obtenu est éventuellement recristallisé dans le pentane F = 50-52° (litt. F = 52-54° (144)). Rdt = 50%.

R.M.N. ($CDCl_3$) : 2,15 (s, CH_3CON) ; 3,85 (s, CH_3O) ; 5,9 et 6,6 (= CH_2).

Mode opératoire utilisé pour les expériences d'hydrogénation catalysée par les systèmes Rh-aminophosphines.

Dans une expérience type, à 0,05mM de Rh_2 (cyclooctène)$_2$ Cl_2 dissous dans 8cm^3 de C_6H_6, on injecte au moyen de seringue, sous atmosphère d'argon, 0,40mM d'aminophosphine dissoute dans 8cm^3 de C_6H_6. 15mn après l'addition, la solution catalytique est injectée dans la cellule d'hydrogénation. L'éthylénique pur ou en solution est ensuite introduit par injection.

Traitement des produits d'hydrogénation.

Après hydrogénation, la solution benzénique est évaporée à sec. Le résidu est distillé.

Les produits obtenus sont analysés par R.M.N. ou par C.P.V.

C H A P I T R E II

Diphényl-isobornylphosphine.

Ce produit nous a été fourni par Monsieur Y. CHAUVIN (I.F.P.). Il a été préparé selon (28a) et correspond à l'analyse suivante :

$C_{22}H_{27}P$: Cal. % :	C 81,95	H 8,45	P 9,60
Tr.	81,74	8,30	9,79

Dichlorosuccinate de diméthyle (D) et dichlorosuccinate de diéthyle (D)

Ces composés sont préparés suivant la méthode de DARZENS et SEJOURNE (55

Dichlorosuccinate de diméthyle (D) : F = 62°. $[\alpha]_D^{23} = -71,5°$ (C = 7,4 $CHCl_3$).

Dichlorosuccinate de diéthyle (D) : Eb_{13} = 127-130°.
$[\alpha]_D^{24,5} = -53,2°$ (C = 4,5 $CHCl_3$).

Réaction du diphénylphosphide de sodium sur le dichlorosuccinate de diméthyle (D)

Cette réaction est effectuée dans le dioxanne. Un produit optiquement inactif est obtenu avec un rendement chimique faible (20-30%) et correspond d'après l'analyse au dioxyde de diphosphine.

Analyse $C_{30}H_{28}O_6P_2$: Cal. % :	C 65,99	H 5,13
Tr. :	65,68	5,23

R.M.N. ($CDCl_3$) : 2,95 (s, CH_3) ; 4,78 (d, $J_{HCP} = 5,5$, CH)

Réaction du tartrate de diéthyle (L) avec la diphénylchlorophosphine

A une solution de $P\emptyset_2Cl$ (2,4g dans 20ml de C_6H_6) refroidie au bain de glace, on ajoute goutte à goutte le mélange de tartrate de diethyle (1,1g) et de pyridine (1g) en solution dans 15ml de C_6H_6. Il se forme un précipité de chlorhydrate ; on agite pendant 30mn supplémentaires. Le chlorhydrate de pyridine formé (1,2g) est filtré, lavé avec 30ml de C_6H_6. Le filtrat et

le benzène de lavage sont rassemblés et évaporés à sec; il reste 3,8g de produit qui est utilisé directement en catalyse. L'analyse de ce produit par chromatographie sur plaque de silice (éluant = hexane 50%-acétone 50%) révèle deux taches, l'une correspondant probablement au dioxyde.

Le même produit recristallisé deux fois dans un mélange hexane-benzène fournit le dioxyde de diphosphinite $C_{32}H_{32}O_8P_2$.

R.M.N. ($CDCl_3$) : 1,00 (t, J = 7,5, CH_3) ; 3,80 (m, CH_2) ; 5,51 (CH) ; 7,45 (H aromatiques meta et para) ; 7,75 (H aromatiques ortho).

Analyse $C_{32}H_{32}O_8P_2$: Cal. % : C 63,36 H 5,31 P 10,23
Tr. : 63,09 5,09 10,32

Di-O-méthyl tartrate de diéthyle (L)

Ce composé est préparé selon (146). Au mélange de tartrate de diéthyle (20g) et d'iodure de méthyle (57) placé dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un agitateur mécanique, on additionne de l'oxyde d'argent (47g), le mélange réactionnel s'échauffe. On agite pendant 3 heures puis filtre et évapore le solvant en même temps que CH_3I. On refait le même traitement avec 4g de CH_3I et 4g de Ag_2O pour terminer la réaction. Par distillation, on recueille 19,8g (Rdt = 85%) Eb_{14} = 132-135°.

R.M.N. ($CDCl_3$) : 1,32 (t, CH_3 éthylique) ; 3,45 (s, OCH_3) ; 4,21 (CH) ; 4,29 (q, CH_2).

Diméthoxy-3,4 threitol (L)

Le di-O-méthyl tartrate de diéthyle est réduit par $LiAlH_4$ selon le procédé de FEIT (58). A une suspension de 1,94g (51mM) de $LiAlH_4$ dans 50 ml d'éther, préalablement chauffée à reflux pendant 45 minutes puis refroidie à t° ambiante, on additionne le di-O-méthyl tartrate de diéthyle (L) (6g soit 25,4mM) dans 40ml d'éther en présence d'une agitation. On laisse reposer pendant une nuit puis additionne successivement 2ml d'acétate d'éthyle, 2ml d'eau, 2ml de NaOH 4N et 4ml d'eau. Le précipité minéral est filtré, lavé à l'éther puis soumis à une extraction au soxhlet par de l'éther pendant 10 heures. Les fractions éthérées sont rassemblées, séchées

puis concentrées. On recueille par distillation sous vide (0,1mm Hg) 3g (Rdt = 80%) de diméthoxy-3,4 threitol (L), $[\alpha]_D^{26} = + 6,33°$ (c = 6,72 EtOH absolu)

R.M.N. ($CDCl_3$) : 3,55 (s, OCH_3) ; 3,79 (s, CH_2).

Diméthoxy-2,3 dichloro-3,4 butane (L)

A une solution de 3g (20,5mM) de diméthoxy-3,4 threitol (L) dans 4g de pyridine, refroidie par un bain de glace, on ajoute 4,8g (20,5mM) de $SOCl_2$. Il apparait un précipité et le mélange réactionnel devient brun. On chauffe au bain d'huile (70°) pendant 10 heures. Après refroidissement à la température ambiante, on ajoute 10ml d'eau et extrait le dichlorure par de l'éther. La solution éthérée est séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée à sec. Par distillation on obtient 2,3g (Rdt = 61%) de diméthoxy-2,3 dichloro-3,4 butane (L) $Eb_{15} = 92°$, $[\alpha]_D^{26} = +40,6°$ (c = 7,7 C_6H_6).

Diméthoxy-2,3 bis (diphénylphosphino-1,4 butane).

A une solution de $(C_6H_5)_2P^-Na^+$ générée selon(145) à partir de 5,1g (22mM) de $P\emptyset_2Cl$ et de 1,2g de Na dans du dioxanne (20ml) sous argon, on ajoute goutte à goutte une solution de 2g (11mM) de diméthoxy-2,3 dichloro-3,4 butane. Après la fin de l'addition, on agite pendant 2 heures, filtre sur laine de verre puis sur terre d'infusoire. Le précipité est lavé avec du benzène puis le filtrat et le benzène de lavage sont évaporés à sec. Le produit brut est purifié par chromatographie sur plaque de silice (éluant : hexane 80%-acétone 20% ; Rf = 0,30). On obtient un liquide visqueux $[\alpha]_D^{24} = + 4,0°$ (c = 2,45 C_6H_6).

R.M.N. ($CDCl_3$) : 2,35 (m, CH_2) ; 3,15 (s, OCH_3) ; 7,28 (ø).

Analyse $C_{30}H_{32}O_2P_2$: Calc. C 74,06 H 6,63 P 12,74
Tr. 73,41 6,61 11,92

O-isopropylidène-2,3 tartrate de diéthyle (L) et O-isopropylidène-2,3 threitol(L)

Ces composés sont préparés selon la méthode de FEIT (58).

O-isopropylidène-2,3 tartrate de diéthyle (L) : $\alpha_D^{26} = -46,3°$ (pur, l = 1 dm
O-isopropylidène-2,3 threitol (L) : $[\alpha]_D^{26} = +2,68°$ (c = 5 EtOH)
(lit. $[\alpha]_D^{26} = 3,7°$ (c = 5 EtOH) (59)).

Ditosyl-1,4 O-isopropylidène-2,3 threitol (L)

Ce composé, préparé suivant le procédé de CARMACK et KELLEY (60) est recristallisé plusieurs fois avant usage, F = 92°, $[\alpha]_D^2 = -12,15°$(c = 4,4 $CHCl_3$) (litt. $[\alpha]_D^{24} = -12,4°$ (c = 5 $CHCl_3$)(59)).

R.M.N. ($CDCl_3$) : 1,29 (s, isopropylidène) ; 2,45 (s, méthyle aromatique) ;
4,05 (-CH- et $-CH_2-$) ; 7,55 (q, C_6H_4).

(-) Diop

On prépare d'abord $\emptyset_2P^-Na^+$ par une méthode d'ISSLEIB et MULLER (145) modifiée. Une solution de 0,12M de $P\emptyset_2Cl$ dans 150ml de dioxanne est chauffée à reflux sous atmosphère de gaz inerte avec 0,5M de sodium pendant 7 heures en présence d'une forte agitation mécanique. Le mélange réactionnel jaune obtenu, refroidi à la température ambiante, est dilué avec 100ml de THF anhydre. Une solution de 45mM de ditosyl-1,4 O-isopropylidène-2,3 threitol (L) dans 100ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. Le mélange se décolore au cours de l'addition mais doit rester légèrement jaune à cause de l'excès de $P\emptyset_2Na$. Après la fin de l'addition, on poursuit l'agitation pendant deux heures puis élimine par filtration le précipité insoluble ; celui-ci est lavé par du benzène puis le filtrat et le benzène de lavage sont rassemblés, évaporés à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 60ml d'éthanol puis refroidi au réfrigérateur. Après quelques heures, le précipité de diphosphine formé est séparé par filtration et lavé à l'éthanol. Après deux recristallisations dans l'éthanol, on obtient 10,6g de diop pure (Rdt = 48%), F = 88-89°. La pureté du produit peut être vérifiée par chromatographie sur plaque de silice avec un mélange acétone-hexane pour éluant (128).

$[\alpha]_D^{22} = -12,50°$ (c=2 C_6H_6)

R.M.N. ($CDCl_3$) : 1,35 (s, isopropylidène) ;
2,39 (d, J = 5,5, CH_2) ; 3,92 (q, CH) ; 7,27 (C_6H_5)

Analyse $C_{31}H_{32}O_2P_2$:	Cal. % :	c 74,70	H 6,47	P 12,43
	Tr. :	74,50	6,65	12,46

(-) Diop, 2 CH_3I

A une solution de 1,2g de CH_3I dans 2ml de ØH, on ajoute la solution de diphosphine (1g dans 10ml de ØH). Il se forme une masse amorphe. On ajoute 20ml d'éthanol qui dissout celle-ci. Après 10 minutes, un précipité se forme et est isolé par filtration. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange benzène-éthanol, Rdt = 74%, F = 156-157°.

R.M.N. ($CDCl_3$) : 1,15 (s, H isopropylidène) ; 2,82 (d, J_{HCP} = 12, CH_3-P) ; 7,7-8,1 (H aromatiques).

Analyse $C_{33}H_{38}I_2O_2P_2$: Cal. % : C 50,67 H 4,89 I 32,44
Tr. 50,37 5,08 32,23

(-) Diop, $NiCl_2$

A une solution chaude de 143mg (1,1mM) de $NiCl_2$ dans 7ml d'éthanol absolu, on ajoute 498mg (1mM) de diop dissoute dans 8ml d'éthanol. La solution vire du jaune au violet. On chauffe au bain-marie (60°) pendant 4 minutes puis refroidit la solution au réfrigérateur pendant une demi-heure. Les cristaux violets obtenus sont filtrés, lavés avec deux fois 2ml d'éthanol absolu puis essorés, Rdt = 58%, F = 232°.

Ánalyse $C_{31}H_{32}O_2P_2NiCl_2$: Cal. % : C 59,24 H 5,13 P 9,86 Ni 9,34
Tr. 59,20 5,13 9,87 9,51

$[Rh(diop)_2]B\emptyset_4$

On agite sous argon une suspension de 97mg de $[RhCl(C_2H_4)_2]_2$ et de 750mg de diop dans 15ml de méthanol pendant 3 heures puis chauffe vers 60° pendant 20 minutes. Après refroidissement à température ambiante, on élimine par filtration l'excès de diop puis injecte une solution de $B\emptyset_4Na$ (0,6mM dans 4ml de CH_3OH). Il se forme un précipité qu'on filtre et sèche sous vide. On obtient 200mg de produit (Rdt = 31%), F = 143-145°

Analyse $BC_{86}H_{84}O_4P_4Rh$: Cal. : C 72,79 H 5,97 P 8,73
Tr. : 72,64 5,90 9,06

C H A P I T R E I I I

Acide atropique

Ce composé est préparé selon le procédé de RAPER (77) par déshydratation de l'acide tropique, F = 106° (litt. F = 106-107° (77)).

R.M.N. ($CDCl_3$) : 6 et 6,55 (CH_2=) ; 7,38 (Ø) ; 11,55 (s, COOH).

Atropate de méthyle

9,8g d'acide atropique dans 200ml d'HCl méthanolique (préparé à partir de 10ml CH_3COCl + 200ml MeOH) sont chauffés à reflux pendant 6 heures. La solution est ensuite évaporée à sec puis reprise par de l'éther. La solution éthérée est lavée par HCO_3Na aqueux puis par de l'eau ; elle est ensuite séchée, concentrée puis distillée. On obtient 5,9g (Rdt = 55%) d'atropate de méthyle, Eb_{17} = 109-110°. Le produit qui est polymérisable est conservé au réfrigérateur.

R.M.N. ($CDCl_3$) : 3,80 (s, CH_3) ; 5,90 et 6,35 (CH_2=) ; 7,35 (Ø).

Atropanilide

On chauffe au bain d'huile (40°) 2g d'acide atropique en présence de 5g de $SOCl_2$ en excès, dilue le résidu avec 40ml d'éther puis additionne goutte à goutte 3,5g d'aniline dissoute dans de l'éther. Le précipité de chlorhydrate d'aniline formé est filtré, lavé à l'éther. Le filtrat est successivement lavé avec des solutions de HCl 1N, de Na_2CO_3 puis par de l'eau jusqu'à neutralité. La solution éthérée après séchage et évaporation à sec fournit 3,1g de produit. On recristallise trois fois dans un mélange méthanol-eau, F = 133-134°.

R.M.N.(DMSO d^6) : 5,71 et 5,92 (CH_2=) ; 7,2-7,7 (Ø) ; 10,2 (s, NH).

Autres acides éthyléniques utilisés

acide β-méthyl cinnamique (E)

Ce composé est préparé suivant la méthode de LIPKIN et STEWART (143), F = 95-96°.

R.M.N. ($CDCl_3$) : 2,60 (d, CH_3) ; 6,18 (d, CH=) ; 7,40 (d, Ø).

acide angélique.

Ce composé est obtenu par saponification de l'angélate de butyle, F = 45° (litt. F = 45-46° (147))

R.M.N. ($CDCl_3$) : 2,00 et 2,15 (méthyles) ; 6,28 (q, J = 7, CH=).

acide tiglique

F = 64° (litt. F = 64,5° (147)).

R.M.N. ($CDCl_3$) : 1,80 et 1,87 (méthyles); 7,05 (m, CH=) ; 12,95 (COOH).

acide α-méthyl cinnamique (E)

F = 82° (litt. F = 82-83° (148))

R.M.N. ($CDCl_3$) : 2,19 (CH_3) ; 7,42 (Ø) ; 7,82 (CH=)

Hydrogénation des acides éthyléniques : mode opératoire

A une solution de 32,2mg (0,045mM) de $[RhCl(cyclooctène)_2]_2$ dans 6,6ml de Øh sous argon, on additionne 49,4mg (0,099mM) de (-) diop placée dans une capsule. On injecte la solution obtenue puis 5ml d'éthanol dans la cellule d'hydrogénation et agite sous hydrogène pendant une demie-heure. La solution éthanolique(8,8ml) d'acide éthylénique contenant 50mg de triéthylamine est ensuite injectée dans la cellule.

Traitement de la solution obtenue après hydrogénation

La solution est évaporée à sec. On ajoute 10ml de NaOH 1N au résidu, filtre le complexe insoluble, acidifie avec HCl 3N le filtrat puis extrait à l'ether. La fraction éthérée est séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée à sec. Sauf dans le cas de l'acide méthyl-2 phényl-3 propionique, les produits obtenus sont distillés sous vide au four à boules.

Caractéristiques R.M.N. des produits obtenus

Solvant : $CDCl_3$

acide hydratropique : 1,50 (d, J = 7,2, CH_3) ; 3,72 (q, J = 7,2, CH) ; 7,29 (Ø).

hydratropate de méthyle : 1,50 (d, J = 7,2 CH_3) ; 3,64 (s, OCH_3) ; 3,74 (q, J = 7,2, CH) ; 7,28 (s, Ø).

hydratropanilide : 1,57 (d, J = 7,0, CH_3) ; 3,70 (q, J = 7,0, CH) ; 7,28 (Ø).

acide méthyl-3 phényl-3 butyrique : 1,28 (d, J = 6,5, CH_3) ; 2,55 (m, CH_2) ; 3,2 (m, CH) ; 7,11 (s, Ø).

acide méthyl-2 butyrique : 0,95 (t, J = 7,3, CH_3) ; 1,18 (d, J = 7,2, CH_3) ; 2,42 (m)

C H A P I T R E IV

L'acide α-acétamido cinnamique et l'acide α-acétamido acrylique sont des produits commerciaux FLUKA. Les différents autres acides α-acétylamino acryliques β substitués sont préparés par les méthodes citées.

Azlactone de la vanilline et de la N-acétylglycine.

Au mélange intime de 0,25M de N-acétylglycine, 0,22M de CH_3COONa, 0,25M de vanilline on ajoute 1,25M de $(CH_3CO)_2O$ puis chauffe au bain d'huile vers 130°C pendant 2 heures. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute 130ml d'eau distillée. Il se forme un précipité jaune d'azlactone qu'on filtre et lave à l'eau. F = 146-148°.

Acide α-acétamido β -acétoxy-4 methoxy-3 phényl) acrylique.

L'azlactone de la vanilline et de la N-acétylglycine est hydrolysée dans un mélange acétone-eau suivant le procédé de YAMADA et coll. (119). Le produit obtenu est recristallisé dans l'eau. F = 205-207°C. La recristallisation dans le méthanol fournit un produit fortement solvaté.

R.M.N. (DMSO d^6) : δ = 2,05 (s, CH_3 CON) ; 2,30 (s, CH_3 COO) ; 3,85 (s, OCH_3) ; 7,3 - 7,5 (chevauchement des protons NH, CH = et aromatiques).

Caractéristiques physiques des acides α-acylamino acryliques β substitués utilisés.

Les spectres R.M.N. des produits en solution dans le DMSO d^6 présentent les déplacements des protons acétamido vers 1,97-2,03 ppm. Les signaux des protons allyliques et aromatiques, dans la plupart des cas, se chevauchent.

Acide α-acétamido-cinnamique : F = 194-195°. Litt. F = 191-192° (100).

Acide α-benzamido cinnamique : F = 228°. Litt. F = 224-236° (149).

Acide α-acétamido β-(hydroxy-4 phenyl) acrylique : F = 202° (avec changement de phase cristalline vers 145°). Litt. F = 202° (point de transition vers 150°) (115).

Acide α-acétamido β-(methylènedioxy-3,4 phényl) acrylique : F = 215°. litt. F = 213-215° (119).

Acide α-benzamido β-isopropylidène acrylique F = 185° (point de transition vers 172°) litt. F = 187° (150).

Acide α-benzamido β-(hydroxy-4 phényl) acrylique F = 217-222°. litt. F = 228-229° (151).

α-acétamido cinnamate de méthyle.

A 2g de benzylidène-4 méthyl-2 oxazolone (100) en suspension dans 10ml de méthanol, on additionne 0,1g de NaOH en solution dans 10ml de méthanol. L'azlactone se dissout. On laisse reposer pendant une demie-heure puis chasse le solvant. Le produit obtenu est lavé par de l'eau puis essoré. Recristallisation dans un mélange $CHCl_3$-ether de pétrole. F = 125-126° (litt. F = 124-127° (152)).

R.M.N. ($CDCl_3$) : δ = 2,05 (s, CH_3CON) ; 3,80 (s, $COOCH_3$) ; 7,37 (H aromat., NH, CH=)

Amide de l'acide α acétamido-cinnamique.

On fait barboter NH_3 dans 25ml d'éthanol jusqu'à l'absorption de 0,5g de gaz. On ajoute ensuite 3g de benzylidène-4 méthyl-2 oxazolone. Après 10mn, un abondant précipité se forme et est filtré puis essoré. On obtient 3g de produit qu'on recristallise dans un mélange éthanol (40ml)-hexane (7ml) F = 193° (microscope chauffant) et F = 200-205° (déc.)(banc Kofler). litt. : F = 205° (déc.) (144).

R.M.N. (DMSO d^6) : δ = 2,00 (s, CH_3CON) ; 7,02-7,45 ($CONH_2$, CH = , aromat.) ; 9,30 (- NHCO).

Analyse $C_{11}H_{12}N_2O_2$:

Cal. % :	C 64,69	H 5,92
Tr. :	64,60	5,97

Mode opératoire pour l'hydrogénation des acides α-acétamido acryliques β substitués et des énamides.

A une solution de $[RhCl(cyclooctène)_2]_2$ sous argon, on additionne la diphosphine placée dans une capsule. La solution est agitée pendant 15mn puis introduite dans la cellule d'hydrogénation au moyen d'une seringue. Tout contact avec l'air est évité.

Ordre d'addition des réactifs dans la cellule d'hydrogénation : substrat - hydrogène - éthanol - solution catalytique.

Traitement des produits d'hydrogénation.

La solution est évaporée à sec et on emploie un des procédés suivants pour isoler le produit d'hydrogénation.

Procédé A : pour la N-acétylalanine, la N-acétyl tyrosine, la N-acétyl (methoxy-3 acetoxy-4 phényl) alanine. Le résidu est dissous dans une quantité suffisante d'eau et séparé du catalyseur insoluble par filtration. L'évaporarion à sec du filtrat fournit le produit.

Procédé B : (pour la N-acétyl phénylalanine amide, l'ester méthylique de la N-acétyl phénylalanine et le N-acétylamino-1 phényl-1 propane). Le produit est isolé par chromatographie sur plaque de silice. Eluant : acétone/méthanol pour la N-acétyl phénylalanine amide et acétate d'ethyle/hexane pour les deux autres composés.

Procédé C : (pour les autres N-acylamino-acides). Le résidu est dissous dans NaOH 0,5N puis séparé du catalyseur insoluble par filtration. Le filtrat est acidifié par HCl dilué, extrait à l'éther. La phase éthérée est lavée avec un peu d'eau, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec.

Caractéristiques R.M.N. des produits obtenus.

Solvant : DMSO d^6, sauf contre - indication.

N-acétyl phénylalanine : 1,80 (s, CH_3 CON) ; 3,0 (m, CH_2) ; 4,38 (m, CH) ; 7,17 (C_6H_5) ; 8,15 (d, J = 8).

Ester méthylique de la N-acétyl phénylalanine : ($CDCl_3$) : 2,00 (s, CH_3 CON) ; 3,11 (d, J = 5,8, CH_2) ; 4,9 (m, CH) ; 6,12 (NH) ; 7,25 (H aromat.).

N-acétyl alanine : 1,25 (d, J = 7,0, CH_3) ; 1,85 (s, CH_3 CON) ; 4,19 (m, CH) ; 8,08 (d, J = 7,5, NH).

N-acétyl tyrosine : 1,80 (s, CH_3 CON) ; 2,8 (m, CH_2) ; 4,30 (m, CH) ; 6,8 (m, H aromat.) ; 8,04 (d, J = 8,NH).

N-acétyl (méthoxy-3 acétoxy-4 phényl) alanine : 1,89 (s, CH_3 CON) ; 2,29 (s, CH_3 CO) ; 3,05 (m, CH_2) ; 3,84 (s, OCH_3) ; 4,50 (m, CH) ; 6,94 (H aromat.) ; 8,27 (d, J = 7,5, NH).

N-benzoylphénylalanine : 3,18 (m, CH_2) ; 4,7 (m, CH) ; 7,2-7,9 (H aromat.) ; 8,75 (d, J = 7,5, NH).

N-benzoyl leucine : 0,91 (CH_3) ; 1,73 (m, CH_2) ; 4,5 (m, CHCO) ; 7,5-7,9 (H aromat.) ; 8,61 (d, J = 7,5, NH).

N-acétyl phényl-1 propylamine : ($CDCl_3$) : 0,85 (t, J = 6,8, CH_3) ; 1,70 (m, CH_2) ; 1,90 (s, $COCH_3$) ; 4,80 (m, CH) ; 6,52 (NH) ; 7,18 (s, H aromat.).

Bis (diméthyl-1,5 phényl) bromophosphine.

A une solution de 24,4g (0,09M) de PBr_3 dans 30ml d'ether anhydre, refroidie vers -30°C et soumise à une forte agitation, on ajoute goutte à goutte sous argon 100ml d'une solution éthérée préalablement dosée contenant 0,17M de diméthyl-1,5 phényl bromomagnésium. Après l'addition, on agite pendant une demie-heure vers -25°C puis une heure à la température ambiante. Le précipité formé est filtré puis lavé avec 100ml d'éther ; les fractions éthérées sont rassemblées et évaporées à sec. Le résidu (30g) est distillé deux fois et fournit 10g de diarylbromophosphine qui se solidifie lors de la conservation. $Eb_{0,1}$ = 178°. F = 66-68°.

R.M.N. ($CDCl_3$) : 2,28-2,45 (m, 6H methyls) ; 7,08-7,35 (m, 3H aromat.).

(-)(diMe-1,5)diop.

A partir de la bis (diméthyl-1,5 phényl)bromophosphine et du sodium on génère $Ar_2P^-Na^+$ puis le fait réagir sur le ditoxyl-1,4 O-isopropylidène-2,3 (L) suivant la méthode utilisée pour la préparation de la diop.

Recristallisation dans EtOH absolu. Rdt. = 48%. F = 121-122°. $[\alpha]_D^{25} = -18,9°$ (C = 1,6 C_6H_6).

R.M.N. ($CDCl_3$) : 1,36 (s, H isopropylidène) ; 2,21 et 2,29 (2s, CH_3 aromat.) ; 2,37 (d, un pic se confond avec un CH_3 aromat., CH_2) ; 3,77 (m, CH).

Analyse $C_{39}H_{48}O_2P_2$: Cal. % : C 76,70 H 7,92 P 10,14
Tr. : 76,70 7,99 10,14

(-)(Me-2)diop.

A partir de la di(méthyl-1 phényl)chlorophosphine et du sodium on génère $Ar_2P^-Na^+$ puis le fait réagir sur le ditosyl-1,4 O-isopropylidène-2,3 threitol (L), suivant la méthode utilisée pour la préparation de la diop.

Le produit n'étant pas cristallisé, on le purifie par chromatographie sur plaque de silice ; élyant : acétone - hexane (15/85). $[\alpha]_D^{21} = -13,5°$ (C = 2,22 C_6H_6).

R.M.N. ($CDCl_3$) : 1,33 (s, H isopropylidène) ; 2,30 et 2,48(chevauchement des CH_3 aromat. et CH_2) ; 3,83 (m, CH) ; 7,17 (H aromat.).

Analyse $C_{35}H_{40}O_2P_2$: Cal. % : C 75,80 H 7,27
Tr. : 75,50 7,40

(-)(Me-3)diop.

La tri (méthyl-3 phényl)phosphine est d'abord préparée par réaction de PCl_3 sur le magnésien du méthyl-3 chlorobenzène dans le T.H.F.. Recristallisation dans l'éthanol. F = 100°C.

On agite fortement sous argon 3,35g (11mM) de tri(méthyl-3 phényl) phosphine et 1g de lithium dans 40ml de T.H.F. à température ambiante pendant 4 heures. La solution rouge-orange est filtrée sur laine de verre pour éliminer le lithium en excès. On introduit lentement 1,02g (11mM)de chlorure de tertiobutyle en solution dans 10ml de T.H.F. et laisse réagir pendant 45 minutes. On ajoute ensuite goutte à goutte 1,88 g (4 mM) de ditosyl-1,4 O-isopropylidène-2,3 threitol(L). Le mélange réactionnel rouge pâlit peu à peu. On laisse reposer pendant une nuit sous argon puis évapore à sec la solution obtenue.

La diphosphine est séparée par chromatographie sur plaque de silice (éluant : acétone-hexane 20/80), $Rf_{(Me-3)\ diop} = 0,46$ (pour comparaison, $(Me\text{-}3\ \emptyset)_3P$ et la diop ont respectivement des Rf de 0,64 et 0,33).
$[\alpha]_D^{22} = -3,46$ (c = 2 ØH).
R.M.N. ($CDCl_3$) : 1,38 (s, H isopropylidène) ; 2,34 (s, CH_3 aromatique) ; 2,40 (CH_2 chevauchement des CH_2 et CH_3 aromatiques) ; 3,91 (m, CH) ; 7,25 (H aromatiques)

Analyse $C_{35}H_{40}O_2P_2$: Cal. % : C 75,80 H 7,27 P 11,77
Tr. : 75,88 7,13 11,01

diop $RhB\emptyset_4, CH_3OH$

Travail sous argon. 197mg (0,4mM) de $[Rh(cyclooctadiène)Cl]_2$ et 350mg (0,7mM) de (-)diop en suspension dans 15ml de méthanol sont agités pendant 30 minutes. On filtre le précipité insoluble restant puis ajoute goutte à goutte au filtrat 308mg de $B\emptyset_4Na$ dissous dans 5ml de méthanol. Il se forme un précipité jaune abondant. On laisse reposer pendant une heure puis filtre et lave le complexe obtenu avec 12ml de méthanol, F = 132°, Rdt = 47%

Analyse $BC_{56}H_{56}O_3P_2Rh$: Cal. % : C 70,60 H 5,92 P 6,50
Tr. 70,13 6,08 6,50

B I B L I O G R A P H I E

(1) L. PASTEUR, C.R.Ac.Sc., 1858, 46, 615.

(2) J.D. MORRISON et H.S. MOSHER, Asymmetric Organic Reactions, Prentice Hall Ed., (N.J.), 1971.

(3) (a) W. KUHN et E. KNOPF, Z. Phys. Chem. Abt B, 1930, 7, 292.

(b) A. MORADPOUR, J.-F. NICOUD, G. BALAVOINE, H. KAGAN et G. TSOUCARIS, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 2353.

(4) E.I. KLABUNOVSKI et E.S. LEVITINA, Russian chem. Rev., 1970, 39, 1035.

(5) (a) Y. IZUMI, S. TATSUMI, N. IMAIDA, Y. FUKUDA et S. AKABORI, Bull. chem. Soc. Japan, 1963, 36, 155.

(b) Y. IZUMI, S. TATSUMI, N. IMAIDA, Y. FUKUDA et S. ABAKORI, Bull. chem. Soc. Japan, 1966, 361.

(c) Y. IZUMI, Ang. Chem., Int. Ed., 1971, 10, 871.

(6) Ref. 2, p. 386.

(7) Ref. 2, p. 138-141.

(8) A. PRACEJUS, Ann., 1960, 634, 9 et 23.

(9) (a) S. SAWADA, J. ODA et Y. INOYE, J. org. Chem., 1968, 33, 3495.

(b) S. FURUKAWA, N. KAWABADA et J. NISHIWURA, Tetr. Lett., 1968, 3495.

(c) H. NOZAKI, H. TAKAYA, S. MORIUTI et R. NOYORI, Tetrahedron, 1968, 24, 3655

(10)(a) F. CIARDELLI, C. CARLINI, G. MONTAGNOLI, L. LARDICCI et P. PINO, Chim. e l'Ind., 1960, 50, 860.

(b) T. TSURUTA, Stereochemistry of Macromolecules, A.D. KETLEY et M. DEKKER, 1967, p. 177-217.

(c)) N. SPASSKY et P. SIGWALT, Eur. Polym. J., 1971, 7, 7.

(11) G. NATTA, L. PORRI et S. VALENTI, Makromol. Chem., 1963, 67, 225.

(12) J. FURUKAWA, T. KAKUZEN, H. MOLIKAWA, R. YAMAMOTO et O. OKUMO, Bull. chem. Soc. Japan, 1968, 41, 155.

(13) B. BOGDANOVIC, B. HENC, H.-G. KARMANN, H.G. NUSSEL, D. WALTER et G. WILKE, Ind. eng. Chem., 1970, 62, n° 12, 34.

(14) (a) K. YAMAMOTO, Y. URAMOTO et M. KUMUDA, J. organomet. Chem., 1971, 31, c9-c10.

(b) K. YAMAMOTO, T. HAYASHI et M. KUMADA, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 5301.

(15) C. O'CONNOR et G. WILKINSON, J. chem. Soc. (A), 1968, 2665.

(16) P. ABLEY, I. JARDINE et F.J. Mc QUILLIN, J. chem. Soc. (A), 1971, 840.

(17) J.R.SHAPLEY, R.R. SCHROCK et J.A. OSBORN, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 2816.

(18) M. GREEN, T.A. KUC et S.H. TAYLOR, Chem. Comm., 1970, 1513 .

(19) (a) J.A. OSBORN , F.H. JARDINE, F.H. YOUNG et G. WILKINSON, J. chem. Soc. (A), 1966, 1711.

(b) F.H. JARDINE, J.A. OSBORN et G. WILKINSON, J. chem. Soc. (A), 1967, 1974.

(c) S. MONTELATICI, A. Van der ENT, J.A. OSBORN et G. WILKINSON, J. chem. Soc. (A), 1968, 1054.

(20) R.S. COFFEY, Aspects of Homogeneous Catalysis, Vol 1, C. MANFREDI Ed., 1970, p. 24.

(21) J.P. CANDLIN et A.R. OLDHAM, Disc. Far. Soc., 1968, 46, 60.

(22) J.F. BIELLMANN et M.J. JUNG, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 1673.

(23) G.C. BOND et R.A. HILLYARD, Disc. Far. Soc., 1968, 91, 672.

(24) (a) A.S. HUSSEY et Y. TAKEUCHI, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 672.

(b) A.S. HUSSEY et Y. TAKEUCHI, J. org. Chem., 1970, 643.

(25) C. DJERASSI et J. GUTZWILLER, J. amer. chem. Soc., 1966, , 4939.

(26) A.J. BIRCH et K.A.M. WALKER, J. Chem. Soc., (C), 1966, 1894.

(27) C. O'CONNOR et G. WILKINSON, Tetr. Lett., 1969, 1197.

(28) (a) R. STERN, Y. CHEVALLIER, L. SAJUS, C.R. Acad. Sci.,C, 1967, 264,1740.

(b) Y. CHEVALLIER, R. STERN, L. SAJUS, Tetr. Lett., 1969, 1197.

(29) L. HORNER et H. SIEGEL, Ann., 1971, 751, 135.

(30) (a) W.S. KNOWLES et M.J. SABACKY, Chem. Comm., 1968, 1445.

(b) W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY et B.D. VINEYARD, Ann. N.Y. Acad. Sc., 1970, 172, 232.

(c) W.S. KNOWLES, M.J. SABACKY et B. VINEYARD, Chem. Comm., 1972, 10.

(31) L. HORNER, H. SIEGEL et H. BUTHE, Ang. Chem., Int. Ed., 1968, 7, 942.

(32) M.J. GALLAGHER et I.D. JENKINS, Topics in Stereochemistry, Vol. 3, J. WILEY N.Y., p. 1.

(33) L. HORNER, Pure applied Chem., 1964, 9, 225.

(34) (a) O. KORPIUM, R.A. LEWIS, J. CHICKLES et K. MISLOW, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 4842.

(b) K. NAUMANN, G. ZON et K. MISLOW, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 7012.

(c) W.B. FARHAM, R.K. MURRAY Jr. et K. MISLOW, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 5810.

(35) T.P. DANG et H. KAGAN, Chem. Comm., 1971, 481.

(36) H. KAGAN et T.P. DANG, J. amer. chem. Soc., 1972, à paraître.

(37) J.D. MORRISON, R.E. BURNETT, C.J. MORROW et C. PHILLIPS, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 1301.

(38) Y. CHEVALLIER, Thèse de Docteur-Ingénieur, Paris, 1970.

(39) G. Etwart, D.S. PAYNE, A.L. PORTE et A.P. LANE, J. chem. Soc., 1962, 3984.

(40) J.B. LAMBERT, Topics in Stereochemistry, Vol. 6, Wiley-Interscience N.Y. 1971, p. 19.

(41) M.P. SIMONNIN, J.J. BASSELIER et C. CHARRIER, Bull. Soc. chim. Fr., 1967, 3544.

(42) A.H. COWLEY, M.J.S. DEWAR et W.R. JACKSON, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 4185.

(43) I.G.H. CAMPBELL et I.K. WAY, J. chem. Soc., 1960, 5034.

(44) R.C. TAYLOR et D.B. WALTERS, Tetr. Lett., 1972, 63.

(45) (a) J.K.M. SANDERS et D.H. WILLIAMS, J. amer. chem. Soc., 1969, 93, 641.
(b) J.K.M. SANDERS et D.H. WILLIAMS, Tetr. Lett., 1971, 2813.

(46) R.E. HARMON, J.L. PARSONS, D.W. COOKE , S.K. GUPTA et J. SCHOOLENBERG, J. org. Chem., 1969, 34, 3684.

(47) R.E. HARMON, J.L. PARSONS et S.K. GUPTA, Chem. Comm., 1969, 1365.

(48) L. LARDICCI, J. org. Chem., 1966, 31, 1534.

(49) S. MITSUI, Y. SENDO et K. KONO, Chem. Ind., 1963, 1354.

(50) D.P. WOLF et C. NIEMANN, Biochemistry, 1963, 2, 493.

(51) R. BURGADA, Ann. Chim., 1966, 15.

(52) D.R. EATON et S.R. STUART, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 4170.

(53) R.L. AUGUSTINE et J. Van PEPPEN, Chem. Comm., 1970, 197.

(54) G. PAIARO, Organomet. chem. Rev. A, 1970, 319.

(55) G. DARZENS et SEJOURNE, C. R. Ac. Sc., 1912, 154, 1615.

(56) K. ISSLEIB et G. THOMAS, Chem. Ber., 1960, 93, 803.

(57) G.M. KOSOLAPOFF, Organophósphorus Compounds, J. WILEY N.Y., 1958, p. 102.

(58) P.W. FEIT, J. med. Chem., 1964, 7, 14.

(59) L.J. RUBIN, H.A. LARDY et H.O.L. FISCHER, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 425.

(60) M. CARMACK et C.J. KELLEY, J. org. Chem., 1968, 33, 2171.

(61) J.J. PLATTNER et H. RAPOPORT, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 1758.

(62) J.B. HENDRICKSON, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 453 ; 1962, 84, 3355 ; 1967, 89, 7033.

(63) J.B. HENDRICKSON, Tetrahedron, 1963, 19, 1387.

(64) W.E. WILLY, G. BINSCH et E.L. ELIEL, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 5394.

(65) E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON, Conformational analysis, J. WILEY (N.Y.), 1966, p. 361.

(66) I.U.P.A.C., Inorg. Chem., 1970, 9, 1.

(67) R.L. SCHRINER, Organic Reactions, Vol. I, p. 1.

(68) H. HAGENMEYER Jr. et D.C. HULL, Ind. eng. News, 1949, 41, 2920.

(69) Y.H. SUEN et H.B. KAGAN, Bull. Soc. chim. Fr., 1965, 1460.

(70) I. NINOMIYA, T. NAITO et S. HIGUCHI, Chem. Comm., 1970, 1662.

(71) Y.H. SUEN, A. HOREAU et H.B. KAGAN, Bull. Soc. chim. Fr., 1965, 1454.

(72) E.A. BRAUDE, E.R.H. JONES et G.G. ROSE, J. chem. Soc., 1947, 104.

(73) J.P. FREEMAN et T.E. STEVENS, J. org. Chem., 1958, 23, 136.

(74) K. YAMAMURA, S. WATARAI et T. KINUGASA, Bull. chem. Soc. Japan, 1971, 44, 2440.

(75) R.E. HARMON, J.L. PARSONS et S.K. GUPTA, Org. Preparations and Proced., 1970, 2, 25.

(76) J. CHATT et L.M. VENANZI, J. chem. Soc., 1957, 4735.

(77) H.S. RAPER, J. chem. Soc., 1923, 2557.

(78) S.P. BAKSHI et E.E. TURNER, J. chem. Soc., 1961, 171.

(79) K. PETTERSON, Arch. Kem., 1956, 10, 283.

(80) J.P. GUETTE, L. LACOMBE et A. HOREAU, C. R. Acad. Sci., C, 1968, 166.

(81) R.J. COZENS, K.S. MURRAY et B.O. WEST, J. organometal. Chem., 1971, 27, 399.

(82) T.P. DASGUPTA, R.M. MILBURN et L. DAMRAUER, Inorg. Chem., 1970, 9, 2789.

(83) K. STARK, J.E. LANCASTER, H.D. MURDOCK et E. WEISS, Z. Naturforsch., 1964, 19b, 284.

(84) R.B. KING, J. organometal. Chem., 1967, 8, 139.

(85) P. CORRADINI, G. PAIARO et A. PANNUNZI, J. Polym. S, C, 1967, 16, 2905.

(86) K.D. KOPPLE et R.R. MILLER, Inorg. Chem., 1965, 4, 1608.

(87) B.J. EDMONSON et A.B.P. LEVER, Inorg. Chem., 1965, 4, 1608.

(88) L. MONOJLOVIC-MUIR, K.W. MUIR et J.A. IBERS, Disc. Farad. Soc., 1969, 47, 84.

(89) C.E. HOLLOWAY, G. HULLEY, B.F.G. JOHNSON et J. LEWIS, J. chem. Soc, A, 1969, 53.

(90) R. CRAMER, J.B. KLINE et J.D. ROBERTS, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 2519.

(91) K.S. WHEELOCK, J.H. NELSON, L.C. CUSACHS et H.B. JONASSEN, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 5110.

(92) J. CHATT et L.A. DUNCANSON, J. chem. Soc., 1953, 2939.

(93) R.H. PICKARD et J. YATES, J. chem. Soc., 1909, 1011.

(94) D.S. CRAM, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 2137.

(95) J.H. BREWSTER et M.W. KLYNE, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 5179.

(96) J. KENYON, H. PHILLIPS et V.P. PITTMAN, J. chem. Soc., 1935, 1080.

(97) K. FREUDENBERG et W. LWORSKI, Ann., 1955, 594, 76.

(98) W. KUHN et H. SCHINZ, Helv. Chim. Acta, 1953, 36, 161.

(99) (a) A. DORNOW et H. MENZEL, Ann., 1954, 588, 40.

(b) A. DORNOW, A. MULLER et S. LUPFER, Ann., 1955, 594, 191.

(100) R.M. HERBST et D. SHEMIN, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 1943, p. 1.

(101) H.L. WHEELER et C. HOFFMAN, Amer. chem. J., 1911, 45, 368.

(102) H.E. CARTER, Organic Reactions, Vol. III, 1947, p. 198.

(103) E. BALTAZZI, Quart. Rev., 1955, 9, 150.

(104) E. WARE, Chem. Rev., 1950, 403.

(105) F. KNOOP et J.G. BLANCO, Z. physiol. Chem., 1925, 146, 272.

(106) V. du VIGNEAUD et O.J. IRISH, J. biol. Chem., 1938, 122, 360.

(107) W.A. SCHULLER et C. NIEMANN, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 1644.

(108) B. ZERNER, R.P.M. BOND et M.L. BENDER, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 3674.

(109) M.L. BENDER, G.E. CLEMENT, F.J. KEZDY et H. d'A. HECK, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 3680.

(110) R. STERN, communication personnelle.

(111) N.J. LEONARD et R.Y. NING, J. org. Chem., 1966, 31, 3928.

(112) K.R. HANSON, R.H. WIGHTMAN, J. STAUNTON et A.R. BATTERSBY, Chem. Comm., 1971, 185.

(113) H.E. CARTER et W.C. RISSER, J. biol. Chem., 1941, 139, 255.

(114) N.K. KOCHETKOV, E.I. BUDOVSKII, R.M. KHOMUTOV, M.Y. KARPEISKII et E.S. SEVERIN, Zhur. Obschei Khim., 1960, 30, 3573 (C.A., 1961, 55, 12388c).

(115) M. BERGMANN et F. STERN, Ann., 1926, 448, 20.

(116) G.W. KIRBY et J. MICHAEL, Chem. Comm., 1971, 185.

(117) S.M. BIRBAUM, L. LEVINTOW, R.B. KINGSLEY et J.P. GREENSTEIN, J. biol. Chem., 1952, 194, 455.

(118) J.P. GREENSTEIN et M. WINITZ, Chemistry of the amino-acides, J. WILEY (N.Y.), 1961, p. 2365.

(119) S. YAMADA, T. FUJII, T. SHIORI, Chem. and Pharm. Bull., 1962, 10, 680.

(120) E. FISCHER, Ber., 1899, 32, 3638.

(121) P. KARRER, Helv. chim. Acta, 1930, 13, 50.

(122) C. FOUQUEY et J. JACQUES, Tetrahedron, 1967, 23, 4009.

(123) C. FOUQUEY et M. LECLERQ, Tetrahedron, 1970, 26, 5637.

(124) K. ISSLEIB et W. SEIDEL, Ber., 1959, 92, 704.

(125) W. VOSKUIL et J.F. ARENS, Rec. Tr. chim. P.-Bas, 1963, 82, 302.

(126) D. WITTENBERG et H. GILMAN, J. org. Chem., 1958, 23, 1063.

(127) A.M. AGUIAR, J. GIACIN et A. MILLS, J. org. Chem., 1962, 27, 674.

(128) A. LAMOTTE, A. FRANCINA et J.C. MERLIN, J. Chrom., 1969, 75.

(129) P. ABLEY et F.J. Mc QUILLIN, J. chem. Soc., C, 1971, 844.

(130) A. La MANNA, V. GHISLANDI, O.B. HULBERT et O.M. SCOPES, Il Farmaco, 1967, 22, 1037.

(131) L.M. HAINES, Inorg. Chem., 1970, 9, 1517.

(132) R.R. SCHROCK et J.A. OSBORN, Chem. Comm., 1970, 567.

(133) R.R. SCHROCK et J.A. OSBORN, Inorg. Chem., 1970, 9, 2239.

(134) L.M. HAINES, Inorg. Chem., 1971, 10, 1685 et 1693.

(135) M. GREEN, T.A. KUC et S.H. TAYLOR, J. chem. Soc., A, 1971, 2334.

(136) B.F.G. JOHNSON, J. LEWIS et D.A. WHITE, J. chem. Soc., A, 1971, 2699.

(137) M. GREEN et T.A. KUG, J. chem. Soc., Dalton, 1972, 832.

(138) R. CRAMER, Inorg. Chem., 1962, 722.

(139) L. PORRI, A. LIONETTI, G. ALLEGRA et A. IMMIRZI, Chem. Comm., 1965, 336.

(140) G. WINKLAUS et H. SINGER, Ber., 1966, 3602.

(141) E.G.E HAWKINS et R.D. THOMPSON, J. chem. Soc., 1961, 370.

(142) R. STOERMER, F. GRIMM et E. LAAGE, Ber., 1917, 50, 968.

(143) D. LIPKIN et T.D. STEWART, J. amer. chem. Soc., 1939, 61, 3295.

(144) E. ROHSTEIN, J. chem. Soc., 1949, 1968.

(145) K. ISSLEIB et D.W. MULLER, Chem. Ber., 1959, 92, 3179.

(146) T. PURDIE et J.C. IRVINE, J. chem. Soc., 1901, 79, 958.

(147) R.E. BUCKLES, G.V. MOCK et L. LOCATELL Jr., Che. Rev., 1955, 55, 659.

(148) R. STOERMER et G. VOHT, Ann., 1915, 409, 47.

(149) H.B. GILLEPSIE et H.R. SNYDER, Org. Syntheses, Coll. vol. 2, 1943, p. 489

(150) E. ERLENMEYER Jr et J. KUNLIN, Ann., 1926, 448, 20.

(151) E. ERLENMEYER Jr. et J.T. HALSEY, Ann., 1899, 307, 138.

(152) D.O. HOLLAND, P.A. JENKINS et J.H.C. NAYLER, J. Chem. Soc., 1953, 273.

TABLE DES MATIERES

page

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I - Catalyse par les complexes du rhodium contenant des aminophosphines optiquement actives 6

A - Synthèse des aminophosphines optiquement actives . . . 7

B - Catalyse d'hydrogénation. 11

C - Hydrogénation asymétrique 14

CHAPITRE II - Recherche d'un modèle de diphosphine chirale utilisable en catalyse asymétrique à l'aide de complexes du rhodium 19

- Principe de l'utilisation d'une diphosphine chirale . . . 20
- Composés ayant les groupements phosphino en position 2-3 25
- Composés ayant les groupements phosphino en position 1-4 27
- Utilisation de la (-)diop comme coordinat bidenté 33

CHAPITRE III - Hydrogénation asymétrique d'acides éthyléniques en présence du système Rh-diop 36

A - Hydrogénation de dérivés de l'acide atropique 38

B - Evolution du système catalytique 41

C - Hydrogénation de différents acides éthyléniques 44

CHAPITRE IV - Application à la synthèse asymétrique des acides aminés. Influence des modifications apportées à la diphosphine 50

A - Synthèse asymétrique de la phénylalanine

1) Hydrogénation de différents précurseurs de la phénylalanine 51

2) Etude de l'hydrogénation de l'acide α-acétamido cinnamique en présence du système Rh-(-)diop 60

B - Synthèse asymétrique d'autres aminoacides 66

C - Effets des modifications apportées à la diphosphine . . 72

D - Mécanisme de catalyse 77

CONCLUSION GENERALE 83

PARTIE EXPERIMENTALE 85

BIBLIOGRAPHIE 104